

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 823 180**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2017 PCT/US2017/041878**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.01.2018 WO18013774**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2017 E 17742925 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2020 EP 3484878**

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

30 Prioridad:

14.07.2016 US 201662362113 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.05.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZHANG, XIAOJUN;
PRIESTLEY, ELDON SCOTT;
BATES, J. ALEX;
HALPERN, OZ SCOTT;
REZNIK, SAMUEL KAYE y
RICHTER, JEREMY M.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 823 180 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 bicíclicos sustituidos con heteroarilo

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en líneas generales, a compuestos de heteroarilo bicíclico sustituidos útiles como inhibidores de la agregación plaquetaria. En el presente documento se proporcionan compuestos de heteroarilo bicíclico sustituidos, composiciones que comprenden dichos compuestos y compuestos de la invención para su uso en terapia. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según la invención, que son útiles en la prevención o el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

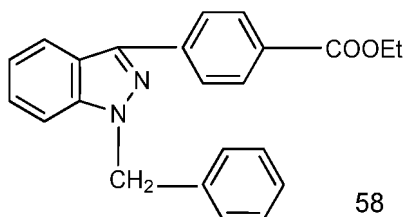
Antecedentes de la invención

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Sumario de la invención

Se ha descubierto que los compuestos de heteroarilo bicíclico sustituidos según la presente invención, son antagonistas de PAR4 que inhiben la agregación plaquetaria en ensayos de agregación plaquetaria inducida por gamma trombina.

En consecuencia, la presente invención proporciona compuestos de heteroarilo bicíclico sustituidos como se define en la reivindicación 1, que son antagonistas de PAR4 y son útiles como inhibidores selectivos de la agregación plaquetaria, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos.

En el presente documento también se divulgan procesos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

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

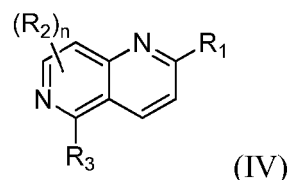
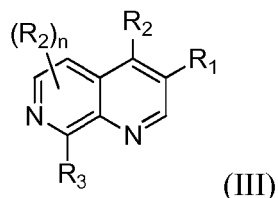
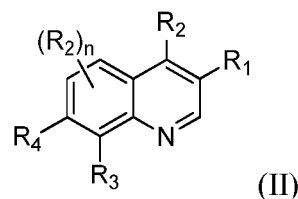
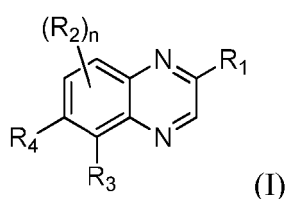
La presente invención también proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, para su uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de trastornos tromboembólicos que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o profilaxis, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos.

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

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) a Fórmula (IV):

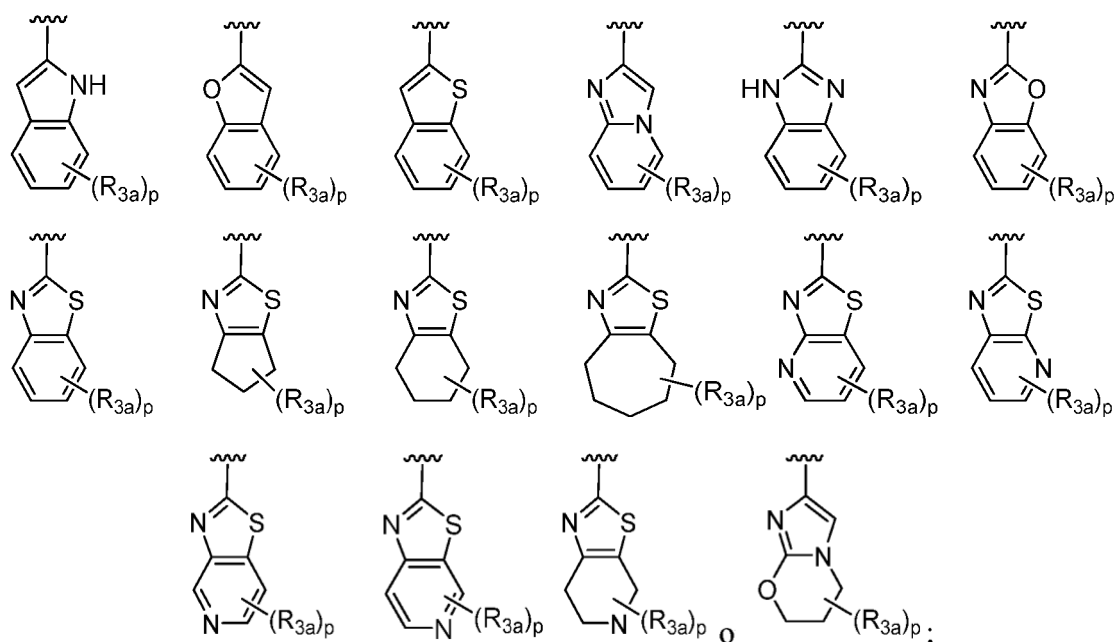


o un estereoisómero, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R₁ es -OH, alquilo C₁₋₂, -CHFCH₃, -CH=CH₂, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₂, -OCH₂CH₂OH, -CH₂O(alquilo C₁₋₂), -CD₂OCD₃, -CH₂OCHF₂, -CF₂OCH₃, -CH₂O(fenilo), -CH(CH₃)OCH₃, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH(CH₂CH₂OH), -C(O)OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, ciclopropilo, furanilo o -O(ciclopropilo);

R₂, en cada caso, es independientemente H, F, Cl, -CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -CH₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)(piperidinilo), -

C(O)OCH₃, -C(O)NH(CH₂CH₂OCH₃), -CH(OH)(ciclopropilo), -CH(OH)(fenilo), -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂ o -C=CH;
R_{3a} es:



5 R_{3a}, en cada caso, es independientemente:

- (i) F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CHFC(CH₃)₃, ciclopropilo, -CH₂OH, -CD₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)C(CH₃)₃, -CD(OH)C(CH₃)₃, -CH(OH)CF₃, -CH(OH)CH₂CF₃, -CH(OH)(ciclopropilo), -CH(OH)(metilciclopropilo), -CH(OH)(trifluorometilciclopropilo), -CH(OH)(ciclopropilo sustituido con fenilo), -CH(OH)(ciclobutilo), -CH(OH)(metoxiciclobutilo), -CH(OH)(etoxicarbonilciclobutilo), -CH(OH)(trifluorometilciclobutilo), -CH(OH)(hidroximetilciclobutilo), -CH(OH)(ciclobutilo sustituido con fenilo), -CH(OH)(ciclohexilo), -CH(OH)(metilciclohexilo), -CH(OH)(fenilo), -CH(OH)(isopropilfenilo), -CH(OH)(trifluorometilfenilo), -CH(OH)(fluoro, metoxifenilo), -CH(OH)(piridinilo), -CH(OH)(tiazolilo), -CH(OH)(tetrahidropiranilo), -CH(OH)(metiltetrahidropiranilo), -CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHS(O)₂(fenilo) o -CH(OH)CH₂(fenilo);
- (ii) -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂(fenilo), -OCH₂(tiazolilo), -OCH₂(oxazolidinonilo), -OCH₂(amino isoxazolilo), -OCH₂(imidazolilo sustituido con fenilo), -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH(CH₃)OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH(CH₃)CH₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₃, -OCH(CH₃)CH(OH)CH₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂O(fenilo), -OCH₂CH₂OCH₂(fenilo), -OCH₂CH₂NH(CH₃), -OCH₂CH(CH₃)NH(metoxi pirimidinilo), -OCH₂C(O)OH, -OCH₂C(O)OCH₃, -OCH₂C(O)OCH₂CH₃, -OCH₂C(O)OC(CH₃)₃, -OCH₂C(O)NH(fenilo), -OCH₂C(O)NHCH₂(fenilo), -OCH₂C(O)(morfolinilo), -OCH₂CH₂CH₂C(O)NH(piridinilo), -OCH₂CH₂OC(O)OCH₃, -OCH₂CH(CH₃)OC(O)NHCH₂CH₂C(O)NH₂, -OCH₂CH(CH₂CH₃)OC(O)NH(piridinilo), -OCH₂CH(CH₂OCH₃)OC(O)NH(piridinilo), -OCH₂CH(CH₂OC(CH₃)₃)OC(O)NH(piridinilo), -OCH₂CH(CH₂OCH₂CH(CH₃)₂)OC(O)NH(piridinilo), -OCH₂CH(CH₂OCH₂(fenil))OC(O)NH(piridinilo), -OCH₂CH(CH₂OCH₂CH(CH₃)₂)OC(O)NH(pirimidinilo) o -OCH₂CH(CH₂OCH₂CH(CH₃)₂)OC(O)NH(metil pirimidinilo);
- (iii) -C(O)OH, -C(O)OCH₃ o -C(O)OC(CH₃)₃;
- (iv) -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -NHC(O)OCH₂(fenilo), -NHC(O)OCH₂(tetrahidrofuranilo) o -NHC(O)O(tetrahidropiranilo);
- (v) -OCH₂CH₂NHC(O)OCH₃, -OCH₂CH₂NHC(O)O(tetrahidropiranilo), -OCH₂CH₂NHC(O)OCH₂(fenilo), -OCH₂CH₂NHC(O)O(metoxifenilo), -OCH₂CH₂NHC(O)O(tetrahidrofuranilo), -OCH₂CH₂NHC(O)OCH₂(tetrahidrofuranilo), -OCH₂CH₂NHC(O)NH(piridinilo), -OCH₂CH₂N(CH₃)C(O)NH(metilpirimidinilo) o -OCH₂CH(CH₃)OC(O)OCH₂(aminopiridinilo);
- (vi) -OCH₂CH₂NHS(O)₂CH₃ o -OCH₂CH₂NHS(O)₂R_w en donde R_w es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl y -CH₃; o
- (vii) -OCH₂CH₂OC(O)NHR_z, -OCH(CH₃)CH₂OC(O)NHR_z, -OCH₂CH(CH₃)OC(O)NHR_z, -OCH(CH₃)CH(CH₃)OC(O)NHR_z, -OCH₂CH(CH₂O(isobutil))OC(O)NHR_z, -OCH₂CH(CH₂CH₃)OC(O)NHR_z, -OCH₂CH(CH₂OCH₃)OC(O)NHR_z o -OCH₂CH(CH₂OCH₂CH(CH₃)₂)OC(O)NHR_z en donde R_z es H, -CH₂CF₃, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, benzo[d]oxazolono, -CH₂(pirazolilo), -CH₂(imidazolilo) o -CH₂(piridinilo), cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CD₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂CH₂OP(O)(OH)₂,

-CH₂(morfolinilo), -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH(CH₃)OH, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -OCH(CH₃)CH₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -OCH₂CF₂OH, -OCH₂CF₂CH₂OH, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH(CH₂CH₂OH), -C(O)NH(CH₂CH(CH₃)OH), -C(O)NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -C(O)NH(CH₂C(CH₃)₂CH₂OH), -C(O)NH(CH₂CH₂C(CH₃)₂OH), -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -C(O)N(CH₃)CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)NHCH₂(hidroximetiloxetaniilo), -C(O)NH(hidroximetilciclobutilo), -C(O)NHCH₂(hidroxiciclobutilo), -C(O)NHCH₂(hidroximetilciclobutilo), -C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OP(O)(OH)₂, -C(O)(hidroxipirrolidinilo), -C(O)(hidroximetilpirrolidinilo), -C(O)(morfolinilo), -C(O)(hidroximetilmorfolinilo), -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)(cloro, fluorofenilo), -NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -N(CH₃)S(O)₂CH₃, pirrolidinilo, morfolinilo, tiofenilo, metil triazolilo y oxazolidinonilo;

R₄ es H, F o -CH₃;
p es cero, 1, 2 o 3; y
n es cero, 1, 2 o 3.

- 15 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmulas (I) o (II) o una sal del mismo, en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y n se han definido en el primer aspecto.

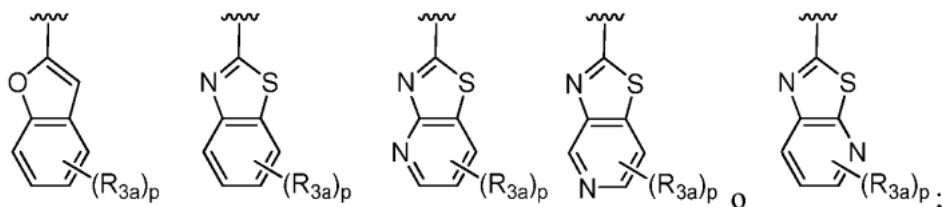
Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y n se han definido en el primer aspecto.

- 20 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo, en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y n se han definido en el primer aspecto.

- 25 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo, en donde R₁, R₂, R₃ y n se han definido en el primer aspecto.

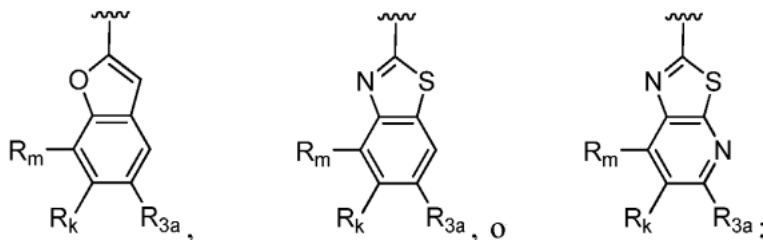
Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo, en donde R₁, R₂, R₃ y n se han definido en el primer aspecto.

- 30 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmulas (I) o (II) o una sal del mismo, en donde R₁, R₂, R₄ y n se han definido en el primer aspecto; R₃ es:



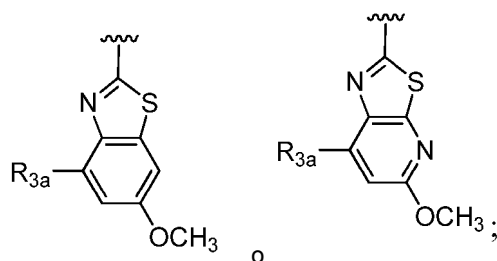
- 35 p es cero, 1, 2 o 3; y R_{3a} se ha definido en el primer aspecto.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV), o una sal del mismo, en donde R₃ es:



- 40 R_m es H o Cl; R_k es H o F; y R₁, R₂, R_{3a}, R₄ y n se han definido en el primer aspecto. En esta realización se incluyen compuestos de Fórmula (I).

- 45 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV), o una sal del mismo, en donde R₃ es:



y R_1 , R_2 , R_{3a} , R_4 y n se han definido en el primer aspecto. En esta realización se incluyen compuestos de Fórmula (I).

- 5 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV), o una sal del mismo, en donde R_1 es $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_3$ o $-\text{OCHF}_2$.

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV), o una sal del mismo, en las que R_2 es F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$. También se incluyen en esta realización compuestos en los que R_2 es $-\text{CH}_3$.

- 10 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o de Fórmula (II), o una sal del mismo, en donde R_4 es H o F. También se incluyen compuestos en los que R_4 es H.

- Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV), o una sal del mismo, en donde R_3 está sustituido con un R_{3a} seleccionado entre (i) F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHFC}(\text{CH}_3)_3$, ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CD}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CD}(\text{OH})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})$ (ciclopropilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (metilciclopropilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (trifluorometilciclopropilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (ciclopropilo sustituido con fenilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (ciclobutilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (metoxiciclobutilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (etoxicarbonilciclobutilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (trifluorometilciclobutilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (hidroximetilciclobutilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (ciclobutilo sustituido con fenilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (ciclohexilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (metilciclohexilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (fenilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (isopropilfenilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (trifluorometilfenilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (fluoro, metoxifenilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (piridinilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (tiazolilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (tetrahidropiranilo), $-\text{CH}(\text{OH})$ (metiltetrahidropiranilo), $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2$ (fenilo) o $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ (fenilo); (ii) $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2$ (fenilo), $-\text{OCH}_2$ (tiazolilo), $-\text{OCH}_2$ (oxazolidinonilo), $-\text{OCH}_2$ (amino isoxazolilo), $-\text{OCH}_2$ (imidazolilo sustituido con fenilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (fenilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ (fenilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}$ (metoxipiridinilo), $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (fenilo), $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ (fenilo), $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ (morfolinilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (piridinilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ (piridinilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ (piridinilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3)\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ (piridinilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ (piridinilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ (pirimidinilo) o $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ (metil pirimidinilo); (iii) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$; (iv) $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2$ (fenilo), $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2$ (tetrahidrofuranilo) o $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (tetrahidropiranilo); (v) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (tetrahidropiranilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2$ (fenilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (metoxifenilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (tetrahidrofuranilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2$ (tetrahidrofuranilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (piridinilo), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (metilpirimidinilo) o $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2$ (aminopiridinilo); (vi) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_w$ en donde R_w es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl y $-\text{CH}_3$; o (vii) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{O}(\text{isobutil}))(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$ o $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$ en donde R_z es H, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, benzo[d]oxazolono, $-\text{CH}_2$ (pirazolilo), $-\text{CH}_2$ (imidazolilo) o $-\text{CH}_2$ (piridinilo), cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CD}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2$ (morfolinilo), $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ (hidroximetiloxetanol), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (hidroximetilciclobutilo), $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ (hidroxiciclobutilo), $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ (hidroximetilciclobutilo), $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{O})$ (hidroxipiperidinilo), $-\text{C}(\text{O})$ (hidroxipirrolidinilo), $-\text{C}(\text{O})$ (hidroximetilpirrolidinilo), $-\text{C}(\text{O})$ (morfolinilo), $-\text{C}(\text{O})$ (hidroximetilmorfolinilo), $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})$ (cloro, fluorofenilo), $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, pirrolidinilo, morfolinilo, tiofenilo, metil triazolilo y oxazolidinonilo; y de cero a 2 R_{3a} seleccionados independientemente entre F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCH}_3$; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n se han definido en el primer aspecto.

5

15

30

35

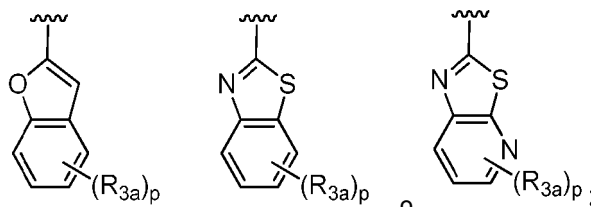
40

45

50

Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV), o una sal del mismo, en donde R_3 está sustituido con cero a 1 R_{3a} . En esta realización se incluyen compuestos en los que R_3 está sin sustituir.

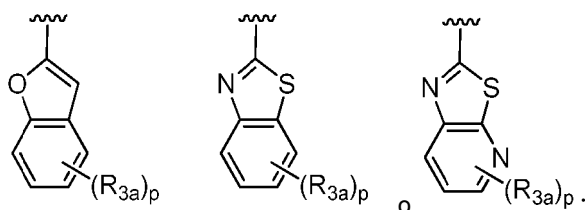
- 5 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_1 es $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R_2 , en cada caso, es independientemente H, F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$; y R_3 es:



10

y R_4 , R_{3a} y p se han definido en el primer aspecto.

- 15 Una realización proporciona al menos un compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo, en donde R_1 es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $-\text{NH}(\text{CH}_3)$; R_2 , en cada caso, es independientemente F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ o $-\text{OCH}_3$; R_3 es:



- 20 y R_{3a} , en cada caso, es independientemente F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{trifluorometilciclobutilo})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$ o $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_z$, en donde R_z es piridinilo, pirimidinilo o benzo[d]oxazolono, cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ y $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$; y R_4 y p se han definido en el primer aspecto.

25

Una realización proporciona compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal de los mismos, en donde R_3 es indolilo. En esta realización se incluye un compuesto de Fórmula (I) seleccionado entre 2-(difluorometoxi)-5-(1H-indol-2-il)-7-metilquinoxalina (5).

- 30 Una realización proporciona compuestos seleccionados entre uno de los ejemplos, más preferentemente, los Ejemplos 1 a 837, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Una realización proporciona compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal de los mismos, en donde R_3 es benzofuranilo. En esta realización se incluye un compuesto de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) seleccionado entre:

35

5-(benzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina (1);

2-(difluorometoxi)-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina (2);

2-(difluorometoxi)-5-(4,5-dimetoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina (6);

5-(7-clorobenzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina (37);

40

(2-metilpiridin-4-il)carbamato de 2-((7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etilo (38);

N-(2-((7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etil)benzenosulfonamida (39);

2-(difluorometoxi)-5-(7-metoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina (41);

2-(difluorometoxi)-5-(4-metoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina (42);

5-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina (43);

45

5-(5-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina (44);

2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)etilcarbamato de metilo (46); 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)acetato de *tert*-butilo (49);

2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)-N-metiletanamina (54);

2-metoxi-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina (56);

50

5-(6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina (120);

5-(7-cloro-6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-2-(metoximetil)-7-metilquinoxalina (121);

5-(7-cloro-6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina (122);

- (2-metilpiridin-4-il)carbamato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etilo (123);
 (8-(7-cloro-6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol (124);
 (8-(6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol (125);
 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de 2-((6-fluoro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etilo
 5 (126);
 5-(benzofuran-2-il)-7-metil-2-vinilquinoxalina (131);
 5-(benzofuran-2-il)-2-etil-7-metilquinoxalina (132);
 5-(benzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-8-metilquinoxalina (133);
 5-(benzofuran-2-il)-2-(furan-3-il)-7-metilquinoxalina (135);
 10 5-(benzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina (175); 5-(benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de metilo
 (176);
 5-(benzofuran-2-il)-2-(1-metoxietil)-7-metilquinoxalina (184);
 5-(benzofuran-2-il)-2-(metoximetil)-7-metilquinoxalina (195); y
 5-(benzofuran-2-il)-2-etoxi-7-metilquinoxalina (661).
 15
- Una realización proporciona compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal de los mismos, en donde R₃ es benzo[b]tiofenilo. En esta realización se incluye un compuesto de Fórmula (I) seleccionado entre 5-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina (40).
- 20 Una realización proporciona compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal de los mismos, en donde R₃ es benzo[d]imidazolilo. En esta realización se incluye un compuesto de Fórmula (I) seleccionado entre:
- 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina (47); y
 2-(difluorometoxi)-5-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-metilquinoxalina (50).
 25
- Una realización proporciona compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal de los mismos, en donde R₃ es benzo[d]oxazolilo. En esta realización se incluye un compuesto de Fórmula (I) seleccionado entre: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]oxazol (3).
- 30 Una realización proporciona compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal de los mismos, en donde R₃ es benzo[d]tiazolilo. En esta realización se incluye un compuesto de Fórmula (I) a (III) seleccionado entre:
- 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (4);
 6-(benciloxi)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (7);
 35 4-cloro-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (8);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol (10);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol (12);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,6-difluoro-7-metoxibenzo[d]tiazol (13); 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)carbamato de *tert*-butilo (14);
 40 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(tiazol-4-ilmetoxi)benzo[d]tiazol (15); 2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de tetrahidrofuran-3-ilo (16); 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(2-fenoxietoxi)benzo[d]tiazol (17); 7-(2-(benciloxi)etoxi)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (18); 2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de (tetrahidrofuran-2-il)metilo (19); 2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (20); 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)carbamato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (21); 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)carbamato de (tetrahidrofuran-2-il)metilo (22);
 45 4-fluoro-N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (26);
 N-(2-((4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (27);
 50 N-(2-((4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (28);
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (29);
 N-(2-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (30);
 N-(2-((2-(2-etil-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (31); 5-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de metilo (32);
 55 N-(2-((2-(2-ciclopropoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (33);
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(fluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (34);
 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-6-((2-fenil-1H-imidazol-5-il)metoxi)benzo[d]tiazol (35);
 60 N-bencil-2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetamida (36);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol (48);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metoxibenzo[d]tiazol (51);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol (52);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol (53);
 65 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,6-dimetoxibenzo[d]tiazol (55);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metoxibenzo[d]tiazol (58);

- 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol (59); 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol (60);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo (61);
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (63);
 5 (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)metanol (64);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(metoximetil)benzo[d]tiazol (65);
 N-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)metil)bencenosulfonamida (66);
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (67);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol (68);
 10 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-iloxi)etilcarbamato de metilo (69); 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-7-iloxi)etilcarbamato de metilo (70);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)benzo[d]tiazol (71);
 N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (72);
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (73);
 15 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-iloxi)etanol (74);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(2-metoxietoxi)benzo[d]tiazol (75); 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-ilcarbamato de bencilo (76);
 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-(2-metoxietoxi)benzo[d]tiazol (77);
 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(2-metoxietoxi)benzo[d]tiazol (78);
 20 N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (79);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-ilcarbamato de metilo (80);
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (81);
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-iloxi)-N-fenilacetamida (82);
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-
 25 (trifluorometil)bencenosulfonamida (83);
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-2,4-difluorobencenosulfonamida (84);
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-3,4-difluorobencenosulfonamida (85);
 30 4-cloro-N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (86);
 N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-metilbencenosulfonamida (87);
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (89);
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (90);
 35 N-(2-(2-(2-ciclopropil-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (91);
 2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de bencilo (92);
 4-cloro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (93);
 5-(5-metoxibenzofuran-2-il)-2-(metoximetil)-7-metilquinoxalina (94);
 40 N-(2-(4-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (95);
 2-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (96);
 3-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (97);
 N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)metanosulfonamida (98);
 N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (99);
 45 N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-2-fluorobencenosulfonamida (100);
 N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (101);
 N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-3-fluorobencenosulfonamida (102);
 50 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-carbonitrilo (103);
 N-(2-(4-ciclopropil-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (104);
 N-(2-(4-ciclopropil-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (105);
 55 N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (106);
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (107);
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(1-fluoroetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida (108);
 N-(2-(4-ciano-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (109);
 60 fenilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo (110);
 piridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo (111);
 6-metoxipiridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo (112);
 piridin-4-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo (113);
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)metil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-
 65 fluorobencenosulfonamida (114);
 6-metoxipiridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo (115);

- 5-cianopiridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo (116);
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (117);
 (3-cianofenil)carbamato 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (118);
 (2-cloropirimidin-5-il)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (119);
 5 3-metoxi-8-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-6-il)metanol (127);
 6-metilpiridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo
 (128);
 2-metilpiridin-4-ilcarbamato de 2-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo
 (129);
 10 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo (152);
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol (154);
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol (155);
 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol (156);
 2-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)propan-2-ol (157);
 15 ciclopropil(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol (158);
 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (159);
 ciclopropil(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol (160);
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(fenil)metanol (161);
 ácido 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-carboxílico (162);
 20 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(fenil)metanol (163);
 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (164);
 ciclohexil(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol (165);
 ciclobutil(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol (166);
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (167);
 25 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(piridin-3-il)metanol (168);
 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol-1-*d*₁ (169);
 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol-*d*₅ (170);
 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol (171);
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(piridin-4-il)metanol (172);
 30 3,3,3-trifluoro-1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)propan-1-ol (173);
 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol (174);
 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol (183);
 2-(2-(difluoro(metoxi)metil)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol (186);
 6-metoxi-4-metil-2-(7-metil-2-(fenoximetil)quinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (187);
 35 1-(5-(6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-7-metilquinoxalin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (188);
 2-(2-(etoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol (189); N-(2-(2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-
 5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil-4-fluorobencenosulfonamida (199); N-(2-((2-(7-cloro-2-(metoxi
 metil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil-4-fluorobencenosulfonamida (200); 2-(7-cloro-2-
 (metoximetil)quinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol (201);
 40 2-(7-cloro-2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol (202);
 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-(trifluorometoxi)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol (203); 8-(6-metoxi-4-
 metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)quinoxalin-6-carboxilato de metilo (204); 8-(6-(2-(4-
 fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoxi metil)quinoxalin-6-carboxilato de metilo (205);
 2-(7-fluoro-2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol (206); 4-fluoro-N-(2-((2-(7-fluoro-2-
 (metoximetil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (207); 6-metoxi-2-(2-
 45 (metoximetil)-7-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol (208);
 4-fluoro-N-(2-((2-(2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-
 il)oxi)etil)bencenosulfonamida (209);
 4-cloro-2-(7-cloro-2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol (210); 3-metoxi-8-(6-metoxi-4-
 metilbenzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-6-carbonitrilo (211); 4-cloro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)quinoxalin-5-
 50 il)benzo[d]tiazol (212); 4-fluoro-N-(2-((2-(2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-
 il)oxi)etil)bencenosulfonamida (213); 2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4,5-difluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol (214);
 4-cloro-2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol (215); 4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-2-(2-
 metoxi-6,7-dimetilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (216); 8-(4,5-difluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-
 55 metoxiquinoxalin-6-carbonitrilo (217);
 (8-(4-cloro-5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol (218); (3-metoxi-8-(6-metoxi-4,5-
 dimetilbenzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-6-il)metanol (219); (8-(4,5-difluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-
 metoxiquinoxalin-6-il)metanol (220); 8-(5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-carbonitrilo
 (221); (8-(5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol (222);
 60 (8-(4-cloro-5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-5-fluoro-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol (224);
 8-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)quinoxalin-6-carboxamida (225);
 8-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)-N,N-dimetilquinoxalin-6-
 carboxamida (226); 4-fluoro-N-(2-((2-(2-(metoximetil)-7-(piperidin-1-carbonil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-
 6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (227); 8-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-N-(2-
 65 metoxi)etil-3-(metoximetil)quinoxalin-6-carboxamida (228);
 4-fluoro-N-(2-((2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (229);

- N-2-((2-(7-etil-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (230);
 N-2-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (231);
 N-2-((2-(7-ciano-2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (232);
- 5 8-(6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)quinoxalin-6-carbonitrilo (233);
 4-fluoro-N-2-((2-(2-(metoximetil)-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (234);
 4-fluoro-N-2-((2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (235);
- 10 N-2-((2-(7-(1,2-dihidroxietil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (236);
 4-fluoro-N-2-((2-(7-(2-hidroxietil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (237);
- 15 N-2-((2-(7-(aminometil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida (238);
 4-fluoro-N-2-((2-(7-(1-hidroxietil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (239);
 4-fluoro-N-2-((2-(7-(hidroxifenil)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (240);
- 20 4-fluoro-N-2-((2-(2-metoxi-7-(prop-1-en-2-il)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (241);
 4-fluoro-N-2-((2-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (242);
- 25 (8-(5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol (243);
 1-(8-(5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)etanol (244);
 (8-(5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il) (fenil)metanol (245);
 ciclopropil(8-(5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol (246);
 4-fluoro-N-2-((2-(7-fluoro-2-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (247);
 (8-(5-fluoro-6-isopropoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol (248);
- 30 N-2-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)piridin-3-sulfonamida (249);
 2-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de etilo (250);
 ácido 2-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acético (251);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de 2-((2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (252);
- 35 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (253);
 4-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (254);
 6-etoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (255);
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (256);
 4,6-difluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (257);
- 40 4,6-dimetoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (258);
 4-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (259);
 4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (260);
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol (261);
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol (262);
- 45 6-(difluorometoxi)-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol (263);
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (264); 4-cloro-7-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (265);
 4-cloro-6-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (266);
 4,5-difluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (267);
- 50 5-cloro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (268);
 5,6-difluoro-4-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (269);
 6-fluoro-4-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (270);
 5-fluoro-4,6-dimetoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (271);
 6-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (272);
- 55 4-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (273);
 6-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (274);
 4,6-dicloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (275);
 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol (276);
 5-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (277);
- 60 4,5-difluoro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (278);
 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol (279);
 5-fluoro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (280);
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol (281);
 4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (282);
- 65 4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (283);
 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol (284);

- 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo (285);
 2-((5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo (286);
 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo (287);
 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol (288);
 5 2-((5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol (289);
 5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol (290);
 4-cloro-5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-ol (291);
 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo (292);
 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol (293);
 10 5-fluoro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol (294);
 5-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol (295); 2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo (296);
 2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol (297);
 4-cloro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol (298);
 15 4-cloro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol (299);
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)metanol (300);
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)metanol (301);
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (302);
 20 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (303);
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (304);
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (305);
 25 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol (306); 6-(benciloxi)-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol (307); 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)metanol (308);
 6-(metoximetil)-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (309); 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-5-ol (310); 5,6-dimetoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (311); (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-5-il)metanol (312);
 30 6-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (313);
 4-ciclopropil-5-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (314);
 6-etoxi-4,5-difluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (315); N-(2-((4,5-difluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-3-fluorobencenosulfonamida (316);
 35 N-(2-((4,5-difluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-3-fluorobencenosulfonamida (317);
 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol (318);
 1-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (319);
 40 metilcarbonato de 2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (320);
 2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-1-ol (racemato) (321);
 1-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ol (racemato) (322);
 3-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol (diastereomérico) (323);
 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-1-morfolinoetanona (324);
 45 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)metanol (bis-deuterado) (325); 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)etanol (326);
 2-((4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol (327);
 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (racemato) (328);
 50 5-fluoro-6-isopropoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (329);
 N-(2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (330);
 piridin-3-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (331);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (332);
 55 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (333);
 (2,2,2-trifluoroetil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (334);
 piridin-4-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (335);
 60 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (336);
 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (337);
 (6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (338);
 65 piridin-3-ilcarbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (339);

(6-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (340);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (341);
 piridin-4-ilcarbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (342);
 5 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (343);
 piridin-3-ilcarbamato de (R)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propilo (344);
 piridin-3-ilcarbamato de (S)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propilo (345);
 piridin-3-ilcarbamato de (S)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (346);
 10 piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (347);
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (348);
 piridin-4-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (349);
 15 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (350);
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (351);
 (3-amino-3-oxopropil)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (352);
 20 piridazin-4-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (353);
 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (354);
 25 1H-indol-5-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (355);
 (1-metil-1H-indol-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (356);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (357);
 30 carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (358);
 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (359);
 1H-indol-5-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (360);
 35 5-(((2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etoxi)carbonil)amino)picolinato de metilo (361);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (362);
 (5-metoxi-1,2,4-tiadiazol-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (363);
 40 1H-pirazol-4-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (364);
 (1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (365);
 45 (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (366);
 (1,2-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (367);
 (piridin-3-ilmetil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (368);
 50 (piridin-4-ilmetil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (369);
 (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (370);
 55 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (371);
 piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (372);
 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (373);
 60 (6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (374);
 3H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilcarbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (375);
 65 (4-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (376);

- (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (377);
 4-(((2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (378);
 5 piridin-3-ilcarbamato de 1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-3-isobutoxiopropan-2-ilo (379);
 piridin-3-ilcarbamato de 1-(benciloxi)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (380);
 10 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propilo (racemato) (381);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (S)-2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propilo (382);
 (2-clorotiazol-4-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (383);
 15 tiazol-5-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (384);
 (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (385);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (386);
 20 (6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (387);
 (2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (388);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (389);
 25 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(7-metil-2-(metilamino)quinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (390);
 (6-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (391);
 30 (6-((2-hidroxietil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (392);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(7-metil-2-(metilcarbamoil)quinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (393);
 ((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (394);
 35 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (395);
 (piridin-2-ilmetil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (396);
 40 ((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (397);
 ((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (398);
 ((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (399);
 45 (2-cianopirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (400);
 (2-cloropirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (401);
 50 (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (402);
 (6-bromopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (403);
 piridin-3-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (404);
 55 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (405);
 (2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-6-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (406);
 60 (2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (407);
 (2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (408);
 pirimidin-5-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (409);
 65 pirimidin-5-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

- (410);
 fenilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (411);
 (2-metoxipiridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (412);
 5 piridazin-4-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (413);
 (2-propilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (414);
 10 (2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (415);
 (6-metilpiridazin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (416);
 (5-metilpirazin-2-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (417);
 15 (6-metilpiridazin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (418);
 (5-metilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (419);
 20 (5-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (420);
 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (421);
 (6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (422);
 25 piridin-3-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (423);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (424);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (425);
 30 (6-(morfolin-4-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (426);
 (2-carbamoilpiridin-4-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (427);
 (2-(metilcarbamoil)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (428);
 35 (2-carbamoilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (429);
 (2-(metilcarbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (430);
 40 (2-(dimetilcarbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (431);
 (6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (432);
 (6-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (433);
 45 (6-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (434);
 (6-(morfolin-4-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (435);
 50 (6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (436);
 (2-(morfolin-4-carbonil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (437);
 (6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (438);
 55 (6-(((R)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (439);
 (2-(metilcarbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (440);
 60 (6-(((S)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (441);
 (2-((2-hidroxietil)carbamoil)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (442);
 (2-(metilcarbamoil)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (443);
 65 (2-carbamoilpiridin-4-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (444);

- il)oxi)propan-2-ilo (444);
 (6-((2-hidroxietil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (445);
 (6-((3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (446);
 5 (2-(dimetilcarbamoil)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (447);
 (6-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (448);
 10 (6-(((R)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (449);
 (6-(((S)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (450);
 15 (2-((2-hidroxietil)carbamoil)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (451);
 (2-(((R)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (452);
 (2-carbamoilpiridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (453);
 20 (2-carbamoilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (454);
 (2-((2-hidroxietil)carbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (455);
 25 (2-((2-hidroxietil)carbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (456);
 (2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (457);
 (2-((3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (458);
 30 (2-((3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (459);
 (6-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (460);
 35 (2-(((S)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (461);
 (2-(((S)-2-hidroxiopropil)carbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (462);
 (2-(((1-hidroxiciclobutil)metil)carbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (463);
 40 (6-((3-hidroxi-3-metilbutil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (464);
 (2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (465);
 45 (2-(metilcarbamoil)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (466);
 (2-(dimetilcarbamoil)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (467);
 (2-(dimetilcarbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (468);
 50 (2-((2-hidroxietil)carbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (469);
 (6-(((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (470);
 55 (6-((2-hidroxietil)(metil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (471);
 (6-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (472);
 (6-(((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (473);
 60 (6-((2-hidroxi-2-metilpropil)(metil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (474);
 (6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (475);
 65 (6-((R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (476);
 (6-((S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-

- 5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (477);
 (6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (478);
 (6-((S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (479);
 5 (6-((R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (480);
 (6-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (481);
 10 (6-((S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (482);
 (6-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (483);
 15 (6-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (484);
 (6-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (485);
 (6-((R)-3-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2,7-dimetilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (486);
 20 (6-((S)-3-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (487);
 (6-((R)-3-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (488);
 25 (6-((S)-3-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (489);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (490);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(7-metil-2-propoxiquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (491);
 30 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-isopropoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (492);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-(2-hidroxietoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (493);
 (2-(hidroximetil)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (494);
 35 (2-(hidroximetil)piridin-4-il)carbamato de v(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (495);
 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (496);
 40 (2-(2-hidroxi-propan-2-il)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (497);
 (6-(2-hidroxi-propan-2-il)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (498);
 45 (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (499);
 (6-(2-hidroxi-propan-2-il)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (500);
 (2-(2-hidroxi-propan-2-il)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (501);
 50 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (502);
 4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (503);
 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (504);
 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol (505);
 55 4-cloro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (506);
 5-cloro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (507);
 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol (509);
 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol (510);
 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (512);
 60 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-etoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (513);
 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (514);
 65 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-(difluorometoxi)quinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (515);

- piridin-3-ilcarbamato de 1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-3-metoxipropan-2-ilo (rac) (516);
- piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (517);
- 4-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-(piridin-3-il)butanamida (518);
- 1-(2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-3-(piridin-3-il)urea (519);
- 1-(2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-1-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)urea (520);
- (6-(morfolinometil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (521);
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-(dimetilamino)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (522);
- ácido 5-((((2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolínico, TFA (523);
- carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (524);
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de 1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-3-isobutoxipropan-2-ilo (rac) (525);
- (6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (526);
- (6-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (527);
- (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (528);
- (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (529);
- (6-((2-metil-2-(fosfonooxi)propil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo, TFA (530);
- (6-(((S)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo, TFA (531);
- (2-((fosfonooxi)metil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (532);
- (5-hidroxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (533);
- (5-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (534);
- (2-((S)-1-hidroxietil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (535);
- (2-((R)-1-hidroxietil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (536);
- (2-(2-hidroxietil)pirimidin-5-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (537);
- (2-(2-hidroxietil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (538);
- (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (539);
- (2-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (540);
- (2-((S)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (541);
- (6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (542);
- (6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (543);
- (5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (544);
- (2-(2-hidroxietil)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (545);
- (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (546);
- (2-(2-hidroxietil)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (547);
- (2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (549);
- (2-((R)-2-hidroxiopropoxi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (550);
- (2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (552);

(2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)propan-2-ilo (553);
(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (554);

5
(2-(2-idroxi-etil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)propan-2-ilo (555);
(2-(2-idroxi-etil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (556);

10
(6-(2-idroksi-2-metilpropil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)propan-2-ilo (557);
(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)propan-2-ilo (558);
(6-(2-idroksi-2-metilpropil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (559);

15
(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (560);
(2-(2-idroksi-2-metilpropil)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (561);
(2-(2-idroksi-2-metilpropoksi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (562);

20
(2-(3-idroksi-3-metilbutoxi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (563);
(2-(2-idroxi-etil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)propan-2-ilo (564);
(2-(2-idroxi-etil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (565);
(2-(2-idroxi-etil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etozi-7-metilquinoxalin-5-il))-5-florobenzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (566);

25
(2-(3-idroksi-3-metilbutoxi)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)propan-2-ilo (567);
(2-(2-idroxi-etoksi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etozi-7-metilquinoxalin-5-il))-5-florobenzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (568);
(2-(3-idroksi-3-metilbutoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)propan-2-ilo (569);

30
(2-(3-idroksi-3-metilbutoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (570);
(6-(2-idroxi-etoksi)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (571);
(6-(2-idroxi-etoksi)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)propan-2-ilo (572);

35
(6-(2,2-difluoro-3-idroxi-propoksi)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (573);
(6-(2,2-difluoro-3-idroxi-propoksi)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)propan-2-ilo (574);

40
(2-(2-idroksi-2-metilpropoksi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (575);
(2-(2-idroksi-2-metilpropoksi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)propan-2-ilo (576);
(2-(2-idroksi-2-metilpropil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (577);

45
(2-(((R)-2-idroxi-propoksi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (578);
(2-(2-idroxi-etil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-kloro-3-metoksikvinaldin-8-il))-5-florobenzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (579);

50
(2-(((R)-2-idroxi-propoksi)pirimidin-5-il)carbamato fluorobenzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (580);
(2-(((S)-2-idroxi-propoksi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (581);
(2-(((S)-2-idroxi-propoksi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etozi-7-metilquinoxalin-5-il))-5-florobenzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (582);

55
(2-(((R)-2,3-di-idroxi-propoksi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etozi-7-metilquinoxalin-5-il))-5-florobenzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (583);
(2-(2-idroxi-etil)pirimidin-5-il)carbamato de (2S,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (584);

60
(2-(((S)-2,3-di-idroxi-propoksi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoksi-7-metilquinoxalin-5-il))benzo[d]tiazol-6-il)butan-2-ilo (585);

65

- (2-(2-hidroxietil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (586);
- (2-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (587);
- 5 (2-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (588);
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (589);
- 10 (2-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (590);
- pirimidin-5-ilcarbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (591);
- (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (592);
- 15 3-(5-(((2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-il)propanoato de metilo (593);
- piridin-3-ilcarbamato de (2S,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (594);
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2S,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (595);
- 20 (1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-il)carbonato de (R)-(5-aminopiridin-2-il)metilo (596);
- (2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (597);
- 25 (2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (598);
- (6-(dimetilamino)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (599);
- (6-(2-oxooxazolidin-3-il)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (600);
- 30 (6-acetamidopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (601);
- (6-aminopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (602);
- 35 (6-morfolinopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (603);
- (2-(3-cloro-4-fluorobenzamido)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (604);
- (6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (605);
- 40 (2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (606);
- (2-(N-metilmetilsulfonamido)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (607);
- 45 (2-morfolinopirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (608);
- (6-(2-oxooxazolidin-3-il)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (609);
- (6-acetamidopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (610);
- 50 (5-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (611);
- (2S,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol (612);
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-carbamoil-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (613);
- 55 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(7-metil-2-(metilcarbamoil)quinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (614);
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-(dimetilcarbamoil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (615);
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-((2-hidroxietil)carbamoil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (616);
- 60 (5-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (617);
- (6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (618);
- 65 (2-(hidroximetil)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (619);

- (2-(1-hidroxietil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (620);
 isotiazol-5-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (621);
 (R)-5-(((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)metil)oxazolidin-2-ona (622);
 4-(((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)metil)oxazol-2-amina (623);
 5 (2-(2-(fosfonooxi)etil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (624);
 2-(6-cloro-3-metoximetil)quinolin-8-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol (625);
 2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol (626);
 10 2-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)propan-2-ol (627);
 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (628);
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il) (fenil)metanol (629);
 1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (630);
 1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2-feniletanol (631);
 15 1-(5-fluoro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (632);
 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol (633);
 4-(1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (634);
 4-(benciloxi)-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol (635);
 1-(2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (636);
 20 1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (637);
 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (638);
 8-(4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-carbonitrilo (639);
 1-(6-etoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (640);
 25 2-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol (641); (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(3-(trifluorometil)fenil)metanol (642);
 (2-isopropilfenil)(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol (643); 1-(hidroxi(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metil)ciclobutanocarboxilato de etilo (644);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (645);
 30 (1-(hidroximetil)ciclobutil)(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol (646);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-etilquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (647);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (648);
 35 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-etoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (649);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-(difluorometoxi)quinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (650);
 40 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-(2,2-difluoroetoxi)quinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (651);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-(metilamino)quinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (652);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-(difluorometil)-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (653);
 45 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(6-(fluorometil)-3-metoxiquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (654);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-ciano-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (655);
 50 (2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanol (656);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(3,6-dimetoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (657);
 piridin-4-ilcarbamato de 2-((4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo (658);
 55 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(3-(difluorometoxi)-6-metilquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (659);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(3-etoxi-6-metilquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (660);
 5-(benzofuran-2-il)-2-etoxi-7-metilquinoxalina (661); 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)carbamato de 4-metoxifenilo (662);
 60 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (663);
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (664);
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-fenilciclobutil)metanol (665);
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-metoxiciclobutil)metanol (666);
 65 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclopropil)metanol (667);
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-fenilciclopropil)metanol (668);

- (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanol (669);
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-metilciclopropil)metanol (671);
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-metilciclohexil)metanol (672);
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(tiazol-2-il)metanol (673);
 5 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (674);
 (3-fluoro-5-metoxifenil)(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol (675);
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-metilciclohexil)metanol (676);
 1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etan-1-ol (677);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (678);
 10 (2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (679);
 piridin-4-ilcarbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (680);
 15 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (681);
 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (682);
 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (683);
 20 piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (684);
 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (685);
 25 (2-(3-hidroxiopropil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (686);
 (6-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (687);
 (2-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (688);
 30 (R)-5-(((1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo (689);
 (R)-5-(((1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-il)oxi)carbonil)aminopicolinato de metilo (690);
 (6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (691);
 35 (2-((R)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (692);
 (2-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (693);
 40 (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (694);
 (6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (695);
 (2-(2-hidroxietil)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (696);
 45 (2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (697);
 piridazin-4-ilcarbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (698);
 50 (2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (699);
 (6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (700);
 (2-((S)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (701);
 55 (2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (702);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(6-fluoro-3-metoxiquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (772);
 60 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(6-(hidroximetil)-3-metoxiquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (773);
 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (782);
 (6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (783);
 65 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-

- il)oxi)butan-2-ilo (784);
 (5-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (785);
 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (786);
 (5,6-dimetilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (787);
 piridin-3-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (788);
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (789);
 piridin-4-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (790);
 (2-(2-hidroxi-etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (795);
 (2-((R)-2-hidroxi-propoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (796);
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (797);
 piridin-4-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (798);
 piridin-3-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (799);
 (5,6-dimetilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (800);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (801);
 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (802);
 (5-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (803);
 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-5-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (804);
 1-(6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (806);
 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(metoximetil)benzo[d]tiazol (808);
 1-(2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (817);
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (818);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo (819);
 (2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (820);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (821);
 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (822);
 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (823);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (824);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (825);
 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (826);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-(2,2-difluoroetoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (827);
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (828);
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (829);
 5-((((2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo)oxi)carbonil)amino)picolinato de metilo (830);
 (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (831);
 (6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (832);
 (6-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-

- il)oxi)butan-2-ilo (833);
 (6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (834);
 (6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (835);
 (6-(2-hidroxietyl)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo (836); y
 2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol (837);
- 10 Una realización proporciona compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal de los mismos, en donde R₃ es imidazol[1,2-a]piridinilo. En esta realización se incluye un compuesto de Fórmula (I) seleccionado entre:
 2-(difluorometoxi)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-metilquinoxalina (45).
- Una realización proporciona compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal de los mismos, en donde R₃ es tiazolo[4,5-b]piridinilo. En esta realización se incluye un compuesto de Fórmula (I) seleccionado entre:
- 15 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[4,5-b]piridina (9);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metoxitiazolo[4,5-c]piridina (24);
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[4,5-c]piridina (146); y
 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[4,5-c]piridina (809).
- Una realización proporciona compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal de los mismos, en donde R₃ es tiazolo[5,4-b]piridinilo. En esta realización se incluye un compuesto de Fórmula (I) seleccionado entre:
- 25 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridina (23);
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridina (147);
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridina (148);
 7-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-c]piridina (149);
 5-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridina (150);
 7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-c]piridina (151);
 5-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina (179);
 6-fluoro-5-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridina (180);
 5-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina (181);
 6-fluoro-5-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridina (182); 5-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina (191);
 (5-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-7-il)metanol (192);
 4-fluoro-N-(2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (193);
 4-fluoro-N-(2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)bencenosulfonamida (194);
 piridin-3-ilcarbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo (196);
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo (197);
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo (198);
 (3-metoxi-8-(5-metoxi-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-il)quinoxalin-6-il)metanol (223);
 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (708);
 piridin-3-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (709);
 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (710);
 (2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (711); 5-((((2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo (712);
 piridin-4-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (713);
 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (714); 5-((((2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolinato de metilo (715);
 pirimidin-5-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (716);
 (2-(2-hidroxietyl)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (717);
 (6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (718);

- (2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (719);
- (2-(2-hidroxietyl)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (720);
- 5 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (721);
- (2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (722);
- 10 (2-(hidroximetil)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (723);
- (2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (724);
- (6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (725);
- 15 (6-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (726);
- (2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (727);
- 20 (2-(((S)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (728);
- (2-(((R)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (729);
- (2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (730);
- 25 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (731);
- piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (733);
- (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (734);
- 30 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (735);
- (2-cloropirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (736);
- 35 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (737);
- (2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (738);
- 40 piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (740);
- (6-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (741);
- (6-(((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (742);
- 45 (6-(3-hidroxiopiperidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (743);
- (6-(((S)-3-hidroxiopirrolidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (744);
- 50 (6-(((R)-3-hidroxiopirrolidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (745);
- (6-(4-hidroxiopiperidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (746);
- (6-(((R)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (747);
- 55 (6-(((S)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (748);
- (2-carbamoilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (749);
- (6-(((S)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (750);
- 60 (2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (751);
- (2-(((R)-2-hidroxiopropil)carbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (752);
- 65 (2-(((S)-2-hidroxiopropil)carbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (753);

- (6-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (754);
 (2-carbamoilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (755);
 5 (6-(3-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (756);
 (6-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (757);
 (6-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (758);
 10 (6-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (759);
 (6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (760);
 15 (6-(((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (761);
 N-(2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)-4-metilbencenosulfonamida (762);
 6-fluoro-5-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiangolo[5,4-b]piridina (763);
 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (764);
 20 (6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (765);
 (6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (766);
 25 (6-(1-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (767);
 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (768);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (769);
 30 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (770);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (771);
 35 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (774);
 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (775);
 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (776);
 40 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (777);
 (2-(3-hidroxil-3-metilbutoxi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (778);
 45 (6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (779);
 (2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (780);
 (6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (781);
 50 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (791);
 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (792);
 55 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (793);
 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (794);
 1-(5-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (807);
 60 piridin-3-ilcarbamato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo (810);
 (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo (811);
 (6-(tiofen-2-il)piridin-3-il)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo (812);
 65 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (813);

(2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (814);
 (2-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo (815);
 5 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo (816); y
 1-(2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (817).

Una realización proporciona compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal de los mismos, en donde R₃ es 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo. En esta realización se incluye un compuesto de Fórmula (I) seleccionado entre:

2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-ol (138);
 7-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol (139);
 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol (140);
 15 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol (141);
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-ol (143);
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol (144);
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-ol (145); y
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol (178).

Una realización proporciona compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal de los mismos, en donde R₃ es 6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridinilo. En esta realización se incluye un compuesto de Fórmula (I) seleccionado entre: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (11) y 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de metilo (62).

Una realización proporciona compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal de los mismos, en donde R₃ es 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazolilo. En esta realización se incluye un compuesto de Fórmula (I) seleccionado entre: 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol (137).

Una realización proporciona compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal de los mismos, en donde R₃ es 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazolilo. En esta realización se incluye un compuesto de Fórmula (I) seleccionado entre: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol (136); y 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-5-il)etanol (142).

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 todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones está destinado a combinarse con todos y cada uno de los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Definiciones

Después de leer la siguiente descripción detallada, los expertos habituales en la técnica pueden comprender con más facilidad las características y ventajas de la invención. Se apreciará que, por motivos de claridad, determinadas características de la invención que se han descrito anteriormente y a continuación en el contexto de realizaciones distintas, también pueden combinarse para formar una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también pueden combinarse para formar subcombinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como a modo de ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

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

Como se usa en el presente documento, el término "compuestos" se refiere a al menos uno compuesto. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) incluye un compuesto de fórmula (I) y dos o más compuestos de fórmula (I).

Salvo que se indique lo contrario, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

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,



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

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

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

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

15 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarbonados alifáticos saturados. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me) y etilo (Et). Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₂" representa grupos alquilo con uno o dos átomos de carbono.

20 El término "fluoroalquilo", como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos, saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF₃ y -CH₂CF₃.

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

30 El término "fluoroalcoxi" representa un grupo fluoroalquilo como se definió anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (-O-). Por ejemplo, "fluoroalcoxi C₁₋₂" pretende incluir grupos fluoroalcoxi C₁ y C₂.

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 se sustituye por un grupo fenilo. El anillo de fenilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

35 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). El anillo de fenilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

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

Los compuestos de la presente invención pueden proporcionarse en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Para proporcionar los compuestos en forma de sólidos amorfos puede emplearse liofilización.

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

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

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

65 Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio

(T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente, pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Por ejemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) también incluye grupos metilo deuterados tales como $-\text{CD}_3$.

BIOLOGÍA

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

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

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que incluye un transportador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas I-IV, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferentemente, de los Ejemplos 1 a 837, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en solitario o en combinación con otros agentes terapéuticos.

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

Es deseable encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con agentes antiplaquetarios conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos y que no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características de concentración sanguínea de pico a valle; (e) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que reducen la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que disminuyen la posibilidad de que se presenten efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) índice terapéutico mejorado con menos propensión a la hemorragia; y (h) factores que mejoran los costes o la viabilidad de fabricación.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La expresión "trastornos tromboembólicos", como se usa en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos", como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados entre, aunque no de forma limitativa, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de implantes médicos, dispositivos o procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, pero sin limitación: válvulas prostéticas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores sanguíneos, derivaciones, puertos de acceso vascular, dispositivos de asistencia ventricular y corazones o cámaras cardíacas artificiales e injertos de vasos. Los procedimientos incluyen, pero sin limitación: derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra realización, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en 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 compuesto de la invención para su uso en 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 compuesto de la invención para su uso en 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 compuesto de la invención para su uso en 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 compuesto de la invención para su uso en 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 compuesto de la invención para su uso en un método para la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, fibrilación auricular y trombosis venosa.

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

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

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

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

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

La trombosis se ha asociado a una serie de tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, neoplasias malignas gastrointestinales y linfoma de Hodgkin o no Hodgkin. Estudios recientes sugieren que la frecuencia del cáncer en pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo de cáncer concreto en la población general. (Levitán, N. *et al.*, *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. *et al.*, *JAMA*, 293(6):715-722 (2005).) Por tanto, los cánceres más comunes asociados a la trombosis en los hombres son de próstata, colorrectal, cáncer de cerebro y pulmón, y en mujeres son de mama, ovario y cáncer de pulmón. La tasa de

tromboembolia venosa (VTE, *venous thromboembolism*) observada en los pacientes con cáncer es significativa. Las diversas tasas de VTE entre diferentes tipos de tumor están muy probablemente relacionadas con la selección de la población de pacientes. Los pacientes de cáncer en riesgo de trombosis pueden tener cualquier o todos los factores de riesgo indicados a continuación: (i) el estadio del cáncer (es decir, presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) terapias quirúrgicas y anticancerosas incluyendo quimioterapia y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por tanto, en la práctica clínica es frecuente administrar heparina o heparina de bajo peso molecular a los pacientes que tienen tumores avanzados para prevenir los trastornos tromboembólicos. Para estas indicaciones, la FDA ha aprobado diversas preparaciones de heparina de bajo peso molecular.

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

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

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

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

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

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

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

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

AYPGKF es un conocido agonista de PAR4. Un agonista alternativo de PAR4 es H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. Como se muestra en el Ejemplo B del documento WO2013/163279, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-

Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ se validó como un agonista de PAR4 en el ensayo con FLIPR. Se realizó una comparación en paralelo de los valores de CI₅₀ de ~ 80 compuestos usando AYPGKF frente H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. Los resultados demostraron una fuerte correlación entre los dos ensayos. Además, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ ha mejorado la actividad agonista en comparación con AYPGKF con una CE₅₀ que es 10 veces menor que la CE₅₀ para AYPGKF en el ensayo con FLIPR. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ puede sintetizarse utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden examinarse *in vitro* con respecto a su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria inducida por alfa trombina como se muestra más adelante. La alfa-trombina activa tanto a PAR1 como a 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.

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

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

ENSAYOS

Materiales

1) Péptidos agonistas de PAR1 y PAR4

SFFLRN es un conocido péptido agonista selectivo de PAR1 de alta afinidad. (Referencia: Seiler, S.M., "Thrombin receptor antagonists", Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 22(3):223-232 (1996)). Se sintetizaron los péptidos agonistas de PAR4, AYPGKF y H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ mostró actividad agonista de PAR4 mejorada sobre AYPGKF en el ensayo con FLIPR (valor de CE₅₀ de 8 µM para H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ y de 60 µM para AYPGKF) y en el ensayo de agregación de plaquetas lavadas (valor de CE₅₀ de 0,9 µM para H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ y de 12 µM para AYPGKF).

2) Células que expresan PAR4

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

clon HEK293 PAR4 1.2A (BMS Arctic ID 383940) y se utilizaron para estudios de movilización de calcio.

3) Preparación de plasma rico en plaquetas (PRP)

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

4) Preparación de plaquetas lavadas (PL)

- 15 Se recogió sangre humana en ACD (citrato trisódico 85 mM, ácido cítrico 78 mM, D-glucosa 110 mM, pH 4,4) a una proporción de 1,4 ml por 10 ml de sangre. El PRP se aisló por centrifugación a 170 g durante 14 minutos y después las plaquetas se sedimentaron por centrifugación a 1 300 g durante 6 minutos. Las plaquetas se lavaron una vez con 10 ml de ACD que contenía 1 mg/ml de seroalbúmina bovina. Las plaquetas se resuspendieron a $\sim 2,5 \times 10^8$ /ml en tampón de Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 2 mM, $MgCl_2$ 1,0 mM, $CaCl_2$ 1 mM, glucosa 5 mM, HEPES 20 mM pH 7,4).

20 Ensayo con FLIPR en células HEK293 que expresan PAR4

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

45 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 examinó en un formato de ensayo de agregación en microplacas de 96 pocillos. En resumen, 90 µl de PRP o de plaquetas lavadas, se preincubaron durante 5 minutos a 37° C con compuesto de ensayo multiplicado por 3 diluido en serie, que se preparó en dimetilsulfóxido (DMSO) como una solución madre multiplicada por 100. La agregación comenzó con la adición de 10 µl de gamma trombina (Haematologic Technologies, Inc. Essex Junction, VT) a una concentración final de 50-100 nM, que se tituló diariamente hasta obtener un 80 % de agregación plaquetaria. Después, la placa se colocó en un lector de placas SpectraMax® Plus (Molecular Devices) a 37° C. La agregación plaquetaria se monitorizó a una longitud de onda de 405 nm utilizando un modo de análisis cinético. Antes del primer punto temporal de recopilación de datos, la placa se agitó durante 10 segundos para permitir una mezcla completa. Los datos se recopilaron posteriormente cada 10 segundos durante un total de hasta 7 minutos. Los datos se recopilaron utilizando el programa informático SoftMax® 5.4.1 y se exportaron a Microsoft Excel para su análisis. Para el análisis, se utilizaron los valores de densidad óptica (DO) en el punto temporal que obtuvo un 75 % de activación plaquetaria por agonista solo. El valor de DO de una muestra de PRP sin ningún tratamiento, sirvió como DO máxima, y el valor de DO de una muestra de PPP que no contenía plaquetas, sirvió como DO mínima. La inhibición de la agregación plaquetaria (IPA) se calculó según la fórmula: % de IPA = $(100 - 100 \times [DO_{\text{compuesto}} - DO_{\text{mínima}}] / [DO_{\text{máxima}} - DO_{\text{mínima}}])$. El valor de CI₅₀ del compuesto de ensayo se calculó ajustando los valores de % de IPA a la ecuación de respuesta a la concentración en un solo lugar: $Y = A + (B - A) / \{1 + (C/X)^D\}$, utilizando XLfit
60 para Excel® Versión 2 Build 30 de 32 bits (ID Business Solutions Limited).

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

5 Ensayos de agregación plaquetaria inducida por alfa trombina

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

15 Ensayo de agregación plaquetaria inducida por factor tisular

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

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

Tabla

Ej. N.º	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI_{50} , nM)	N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI_{50} , nM)	N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI_{50} , nM)
1	29	268	0,9	550	0,4
2	11	269	3,6		
3	240	270	17	552	0,7
4	17	271	1,5	553	1,2
5	880	272	3,2	554	0,7
6	130	273	4,3	555	1,1
7	800	274	5,7	556	0,7
8	8,1	275	0,9	557	0,7
9	220	276	1,2	558	1,5
10	2,2	277	9,0	559	0,9
11	1700	278	4,6	560	1,4
12	2,0	279	18	561	53
13	3,5	280	4,3	562	1,6
14	6,8	281	3,6	563	2,8
15	38	282	1,1	564	3,7
16	80	283	1,9	565	3,0
17	13	284	5,9	566	1,8
18	98	285	16	567	5,9
19	41	286	0,5	568	2,4
20	30	287	8,5	569	8,2

ES 2 823 180 T3

(continuación)

Ej. N.º	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)
21	3,3		288	8,6		570	6,6
22	1,8		289	1,3		571	1,0
23	5,3		290	6,0		572	0,9
24	2,0		291	11		573	1,6
			292	0,8		574	2,0
26	3,3		293	1,0		575	0,6
27	5,4		294	5,2		576	1,2
28	3,0		295	0,7		577	1,0
29	1,4		296	1,2		578	5,8
30	4,7		297	5,7		579	3,3
31	240		298	2,1		580	1,1
32	3,0		299	10		581	4,1
33	120		300	0,9		582	5,3
34	1,6		301	15		589	0,8
35	54		302	3,2		590	25
36	7,7		303	0,9		591	7,0
37	22		304	2,3		592	0,7
38	2,1		305	1,0		596	130
39	10		306	1,0		597	15
40	36		307	0,9		598	3,7
41	400		308	3,6		599	5,6
42	5,2		309	3,3		600	2,4
43	170		310	9,1		601	3,5
44	220		311	93		602	6,4
45	99		312	6,7		603	2,1
46	17		313	2,9		604	17
47	34		314	10		605	0,7
48	2,1		315	3,3		606	0,4
49	9,7		316	4,9		607	0,2
50	92		317	4,5		608	0,5
51	180		318	7,8		609	1,9
52	4,7		319	7,3		610	4,3
53	9,8		320	3,4		611	2,1
54	94		321	3,1		613	65
55	14		322	5,1		614	30
56	4,7		323	15		615	870

(continuación)

Ej. N.º	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)
			324	42		616	4200
58	3,0		325	0,7		618	3,8
59	5,0		326	1,1		621	8,0
60	19		327	5,2		622	350
61	43		328	1,4		623	320
62	100		329	1,1		624	0,7
63	2,9		330	57		625	1,8
64	7,4		331	9,2		626	7,2
65	31		332	2,4		627	1400
66	28		333	1,7		628	1,4
67	2,9		334	29		629	2,2
68	120		335	2,5		630	1,4
69	36		336	5,5		631	5,3
70	34		337	0,7		632	10
71	160		338	2,0		633	2,6
72	1,0		339	1,6		634	44
73	2,3		340	1,5		635	10
74	9,3		341	15		636	3,0
75	14		342	11		637	2,1
76	2,1		343	0,7		638	2,7
77	130		344	11		639	1,4
78	39		345	0,6		640	8,0
79	2,2		346	3,7		641	250
80	21		347	0,8		642	4,6
81	1,5		348	4,4		643	5,3
82	280		349	2,7		644	21
83	11		350	2,8		645	4,9
84	2,5		351	2,7		646	3,8
85	8,5		352	390		647	19
86	7,2		353	22		648	3,0
87	2,0		354	1,2		649	7,4
			355	17		650	5,6
89	1,4		356	2,1		651	4,3
90	84		357	6,7		652	11
91	62		358	270		653	0,83
92	2,0		359	170		654	1,0

(continuación)

Ej. N.º	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)
93	0,3		360	160		655	1,1
94	1,4		361	5,5		656	2,4
95	0,8		362	4,1		657	1,1
96	1,1		363	1700		658	3,0
97	1,7		364	19		659	2,1
98	0,3		365	2,5		660	2,0
99	0,6		366	550		661	55
100	0,5		367	12		662	77
101	0,2		369	13		663	7,0
102	0,9		370	5,8		664	0,9
103	2,5		371	1,8		665	1,7
104	1,7		372	1,3		666	1,1
105	8,1		373	0,9		667	5,6
106	1,6		374	110		668	7,3
107	2,8		375	1,7		669	2,3
108	1100		376	72		671	1,9
109	8,3		377	4,3		672	1,9
110	12		378	8,7		673	39
111	1,1		379	1,7		674	20
112	2,0		380	2,3		675	10
113	3,0		381	1,4		676	3,2
114	1600		382	1,3		677	3,8
115	1,3		383	590		678	1,0
116	1,4		384	18		679	2,5
117	0,5		385	2,3		680	0,8
118	2,2		386	7,8		681	0,4
119	16		387	1,5		682	0,9
120	28		388	0,7		683	0,7
121	0,7		389	0,4		684	0,7
122	3,9		390	3,6		685	1,7
123	1,5		391	2,0		686	9,9
124	1,8		392	3,1		687	0,9
125	2,0		393	30		688	4,5
126	1,2		394	130		689	0,3
127	8,3		395	5,8		690	0,3
128	2,2		396	4,6		691	0,9

(continuación)

Ej. N.º	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)
129	3,2		397	210		692	1,8
130	460		398	8,6		693	1,3
131	890		399	3,9		694	2,1
132	59		400	2,0		695	1,0
133	570		401	2,7		696	2,6
134	120		402	3,7		697	2,9
135	2200		403	1,7		698	17
136	29		404	2,2		699	1,1
137	29		405	1,9		700	0,9
138	33		406	3,5		701	2,7
139	3,9		407	0,9		702	4,3
140	21		408	3,2		708	2,6
141	80		409	0,4		709	0,4
142	5,6		410	0,3		710	1,8
143	36		411	4,4		711	2,4
144	0,3		412	0,3		712	3,2
145	4,5		413	3,4		713	1,8
146	7,0		414	7,0		714	1,2
147	1,7		415	3,1		715	0,9
148	48		416	32		716	2,0
149	4,2		417	11		717	1,6
150	94		418	1,3		718	1,7
151	2000		419	2,0		719	1,7
152	38		420	2,2		720	3,2
153	16		421	1,8		721	2,6
154	3,8		422	2,2		722	1,4
155	0,8		423	4,2		723	2,4
156	1,4		426	5,4		724	2,1
157	31		427	7,6		725	0,8
158	0,7		428	5,9		726	1,2
159	25		429	0,5		727	1,7
160	1,2		430	0,9		728	2,4
161	0,7		431	1,1		729	2,8
162	270		432	0,4		730	13
163	0,5		433	0,6		731	0,9
164	0,5		434	1,4		733	1,1

(continuación)

Ej. N.º	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)
165	1,2		435	0,9		734	1,0
166	2,8		436	1,5		735	1,1
167	4,5		437	4,9		736	5,3
168	2,0		438	1,9		737	8,1
169	0,4		439	0,9		738	10
170	0,3		440	0,8		740	0,9
171	0,6		441	0,9		741	2,1
172	1,7		442	0,8		747	2,4
173	2,7		443	0,6		748	2,9
174	3,0		444	0,8		749	4,3
175	23		445	3,2		750	1,1
176	980		446	2,3		751	4,7
177	190		447	21		752	14
178	13		448	2,1		753	12
179	18		449	0,3		754	0,3
180	2,7		450	0,5		755	0,3
181	1,2		451	0,7		762	1,4
182	22		452	0,4		763	4,0
183	0,6		453	0,6		764	1,7
184	2300		454	1,3		765	0,8
185	6,5		455	0,8		766	2,9
186	17		456	0,7		767	3,4
187	390		457	0,4		768	10
188	580		458	0,5		769	3,2
189	140		459	0,9		770	1,9
190	1700		460	0,9		771	6,3
191	6,4		461	0,4		772	1,5
192	2,8		462	0,2		773	11
193	1,2		463	0,7		774	1,2
194	2,5		464	1,5		775	0,8
195	32		465	1,4		776	2,5
196	2,3		466	0,7		777	8,6
197	1,3		467	1,9		778	3,4
198	0,6		468	0,8		779	3,3
199	2,5		470	2,2		780	5,0
200	1,6		471	5,2		781	6,0

(continuación)

Ej. N.º	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)
201	1,3		472	4,6		782	2,7
202	0,9		473	3,4		783	4,2
203	4,1		474	11		784	2,8
204	3,1		475	4,8		785	3,5
205	51		476	10		786	2,2
206	0,7		477	3,0		787	2,9
207	0,9		478	9,1		788	3,1
208	1,1		479	1,4		789	2,4
209	1,1		480	3,4		790	4,4
210	0,3		481	0,6		791	2,3
211	21		482	0,6		792	11
212	2,4		483	0,8		793	24
213	5,8		484	1,0		794	10
214	4,3		485	1,6		795	0,8
215	2,9		486	1,5		796	1,3
216	160		487	1,3		797	3,1
217	18		488	14		798	2,5
218	2,5		489	9,1		799	2,9
219	5,5		490	5,1		800	2,5
220	2,6		491	0,4		801	2,6
221	21		492	7,4		802	2,0
222	1,0		493	21		803	3,5
223	10		494	1,8		804	2,8
224	15		495	15		806	6,6
225	54		496	1,9		807	2,6
226	140		497	1,3		808	2,0
227	160		498	1,3		809	54
228	890		499	4,4		810	6,9
229	3,9		500	3,8		811	1,5
230	2,2		501	4,0		812	7,0
231	1,0		502	1,7		813	1,0
232	0,7		512	1,2		814	7,2
233	0,4		513	1,1		815	6,4
234	1,4		514	1,9		816	10
235	2,2		515	2,6		817	3,6
236	140		516	2,0		818	1,8

(continuación)

Ej. N.º	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)		N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)
237	170		517	1,1		819	1,2
238	1300		518	13		820	1,7
239	7,9		519	16		821	4,6
240	72		520	77		822	1,6
241	5,4		521	24		823	5,1
242	120		522	20		824	1,5
243	1,2		523	2,6		825	8,0
244	2,0		524	84		826	1,9
245	92		525	2,3		827	6,2
246	140		526	2,0		828	0,7
247	19		527	1,4		829	0,6
248	19		528	5,0		830	1,6
249	6,9		529	0,9		831	2,2
250	31		530	1,8		832	2,5
251	17		531	0,7		833	1,6
252	0,5		532	1,7		834	3,0
253	0,6		533	0,7		835	0,5
254	1,5		534	0,9		836	1,2
255	0,8		535	5,2		837	17
256	1,2		536	4,9			
257	2,1		539	6,5			
258	2,8		540	3,0			
259	14		541	3,4			
260	4,8		542	1,6			
261	1,2		543	1,3			
262	0,8		544	34			
263	0,8		545	1,5			
264	8,3		546	14			
265	6,8		547	5,2			
266	2,2						
267	0,8		549	1,0			

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

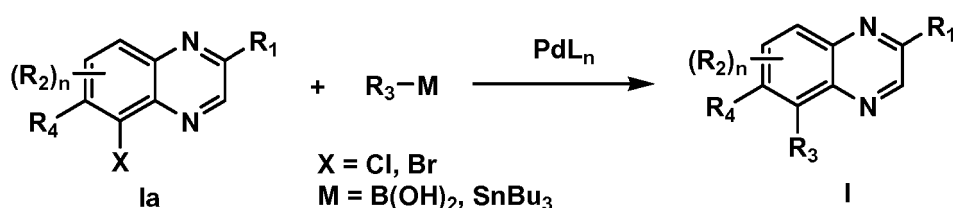
- 5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos que se describen más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o por variaciones de los mismos, como apreciarán los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las mezclas de reacción se realizan en un disolvente o mezcla de

disolventes apropiada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para las transformaciones que se van a llevar a cabo. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá, en ocasiones, una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta 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 (2006)).

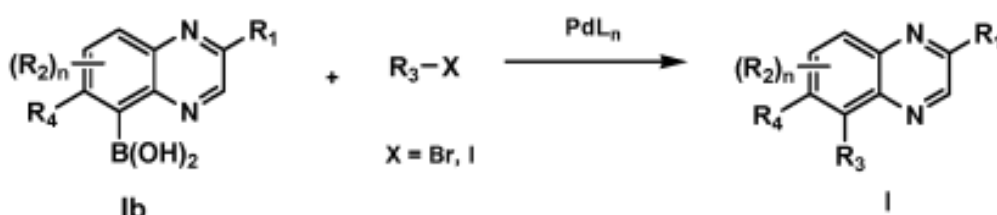
Los compuestos de Fórmula I de esta invención pueden obtenerse con acoplamiento cruzado catalizado con paladio de haluros de arilo de Fórmula Ia con especies organometálicas R_3-M como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



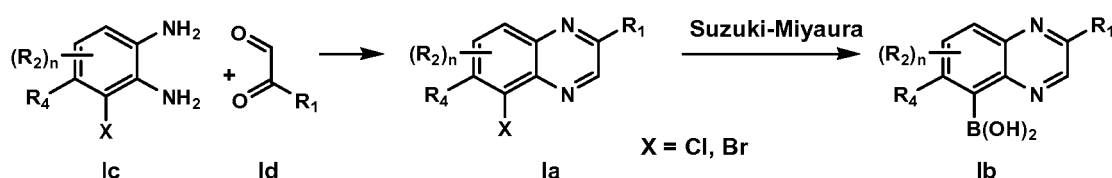
Como alternativa, también pueden prepararse compuestos de Fórmula I a partir de acoplamiento cruzado catalizado con paladio de ácidos arilborónicos de Fórmula Ib con haluros R_3-X mostrados en el Esquema 2.

Esquema 2



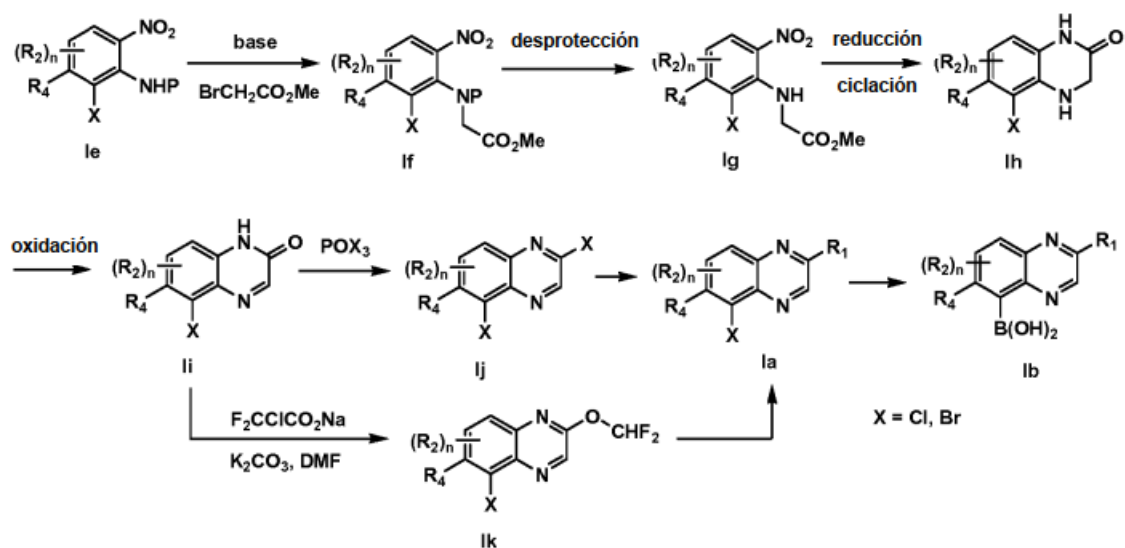
Una ruta para preparar las quinoxalinas de Fórmula Ia y Ib es a través de la reacción de condensación de la diamina Ic con el cetoaldehído Id, como se muestra en el Esquema 3. En general, la condensación dará dos regioisómeros que pueden separarse por cromatografía. La estructura de Fórmula Ia puede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

Esquema 3



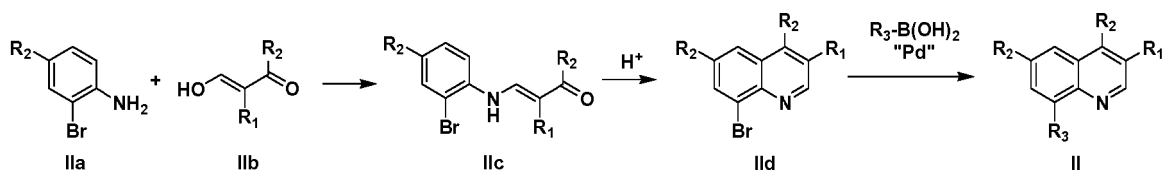
Una síntesis regioespecífica de quinoxalinas de Fórmula Ia y Ib se muestra en el Esquema 4. Una orto-nitro anilina adecuadamente protegida le se alquila con bromoacetato de metilo para producir el compuesto If. La desprotección del compuesto If y la reducción del compuesto Ig deberían iniciar la ciclación para dar lugar al compuesto Ih. El compuesto Ih se puede oxidar en la quinoxalin-2-ona de Fórmula Ii, que se puede convertir en el intermedio Ij con haluros de oxofósforo. Los haluros en el compuesto Ij pueden desplazarse con un nucleófilo que contiene un grupo R_1 para dar el compuesto Ia, y los compuestos de Fórmula Ia pueden convertirse en los ácidos borónicos correspondientes de Fórmula Ib por reacción de Suzuki-Miyaura. El intermedio Ii también podría convertirse en Ik por reacción de condensación con clordifluoroacetato sódico en presencia de una base tal como K_2CO_3 . El difluoroalcoxi podría desplazarse con un nucleófilo que contiene un grupo R_1 para dar el compuesto Ia.

Esquema 4



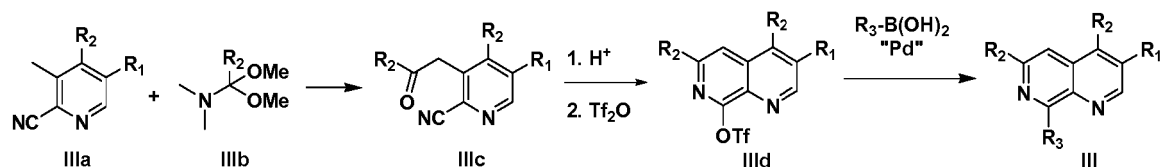
Los compuestos de Fórmula II de esta invención pueden obtenerse como se muestra en el Esquema 5. El compuesto IIa puede condensarse con el dicarbonilo IIb para dar el compuesto IIc. La ciclación catalizada con ácido proporciona el bromuro clave IId. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada con paladio con un ácido borónico apropiado forma el compuesto II.

Esquema 5



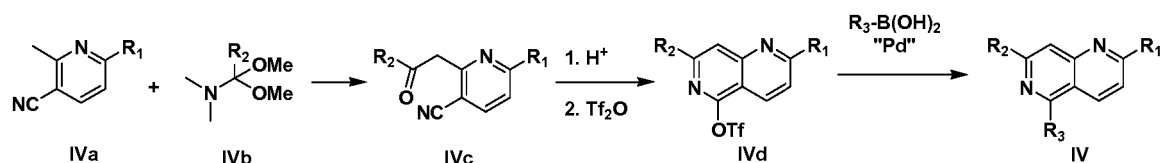
Los compuestos de Fórmula III de esta invención pueden obtenerse como se muestra en el Esquema 6. El compuesto IIIa puede condensarse con el dimetilacetal IIIb para dar el compuesto IIIc. La ciclación catalizada con ácido y la formación de triflato proporcionan el compañero de acoplamiento clave IIId.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

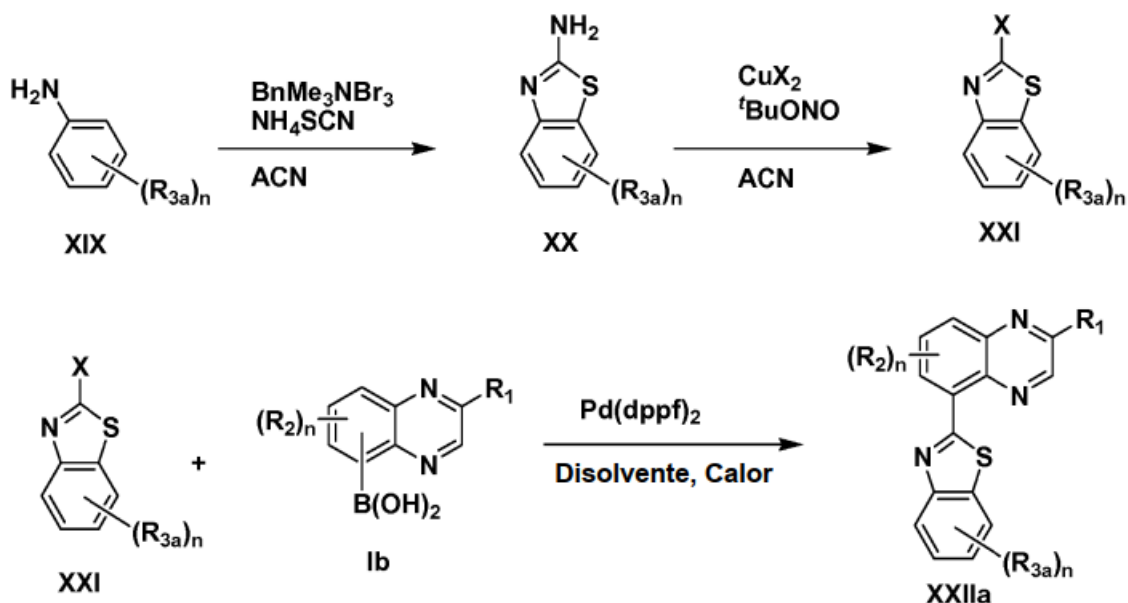
Esquema 7



Una síntesis del 2-halo benzotiazol XXI se muestra en el Esquema 12. Comenzando con la anilina XIX sustituida de manera apropiada, se forma el 2-aminobenzotiazol XX mediante adición y ciclación oxidativa de un tiocianato. Posteriormente se emplea química de Sandmeyer para generar el 2-halobenzotiazol XXI deseado. Con el XXI en la

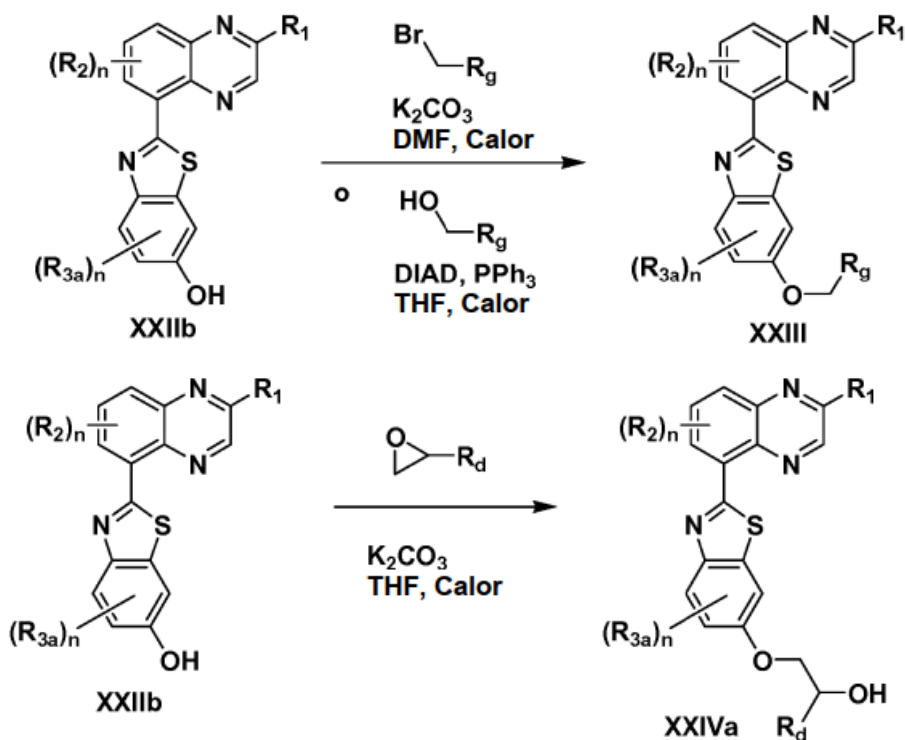
mano, se preparan diversos compuestos de fórmula I con la estructura XXIIa con ácido borónico Ib mediante acoplamiento cruzado de Suzuki. Los intermediarios para la preparación de compuestos de Fórmulas I-IV que contienen grupos R₃ bícíclicos distintos de benzotiazol están disponibles en el mercado o pueden prepararse por un experto en la materia y pueden incorporarse en los compuestos de Fórmulas I-IV por química de acoplamiento cruzado como se muestra en el Esquema 12.

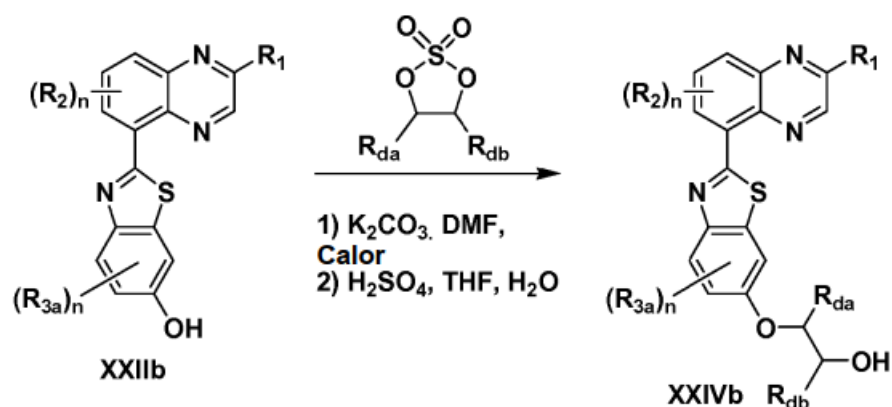
Esquema 12



Cuando se usan compuestos de estructura XXIIb como material de partida, se preparan diversos compuestos de Fórmula I con estructura XXIII a través de alquilación o química de Mitsunobu como se muestra en el Esquema 13. Los compuestos XXIVa son accesibles por apertura de epóxido de diversos epóxidos monosustituídos, y los compuestos XXIVb son accesibles a través de la apertura de sulfatos cíclicos disustituídos.

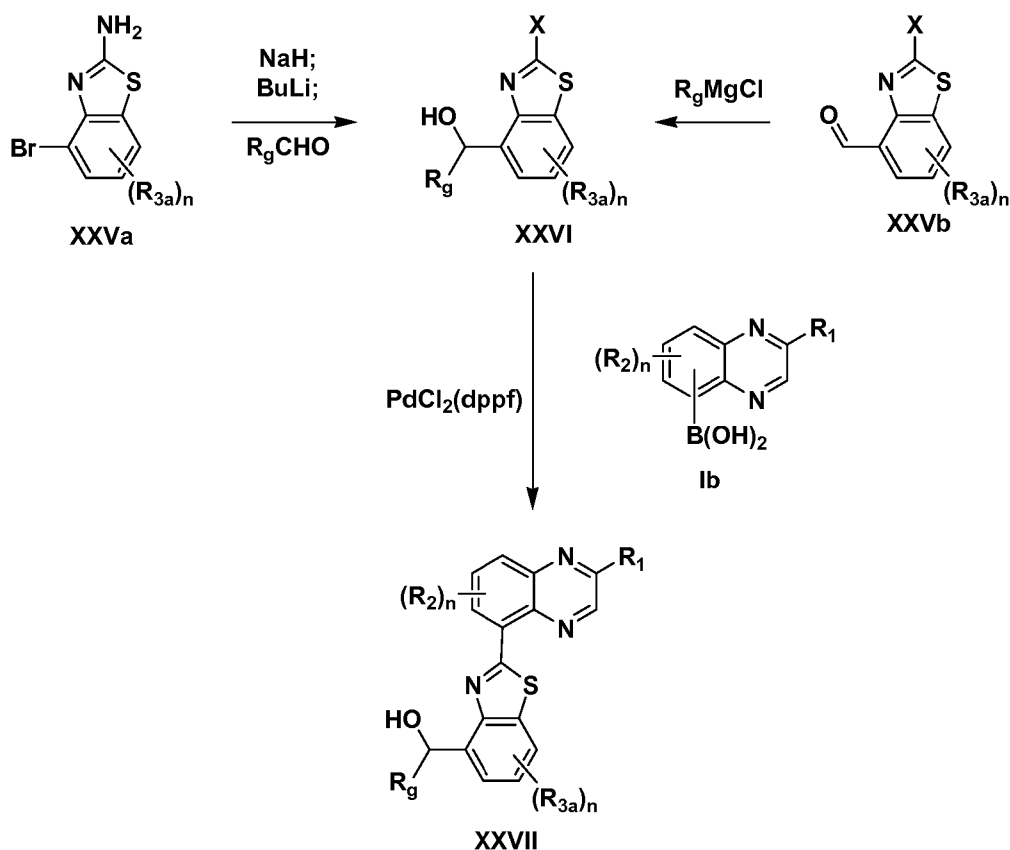
Esquema 13





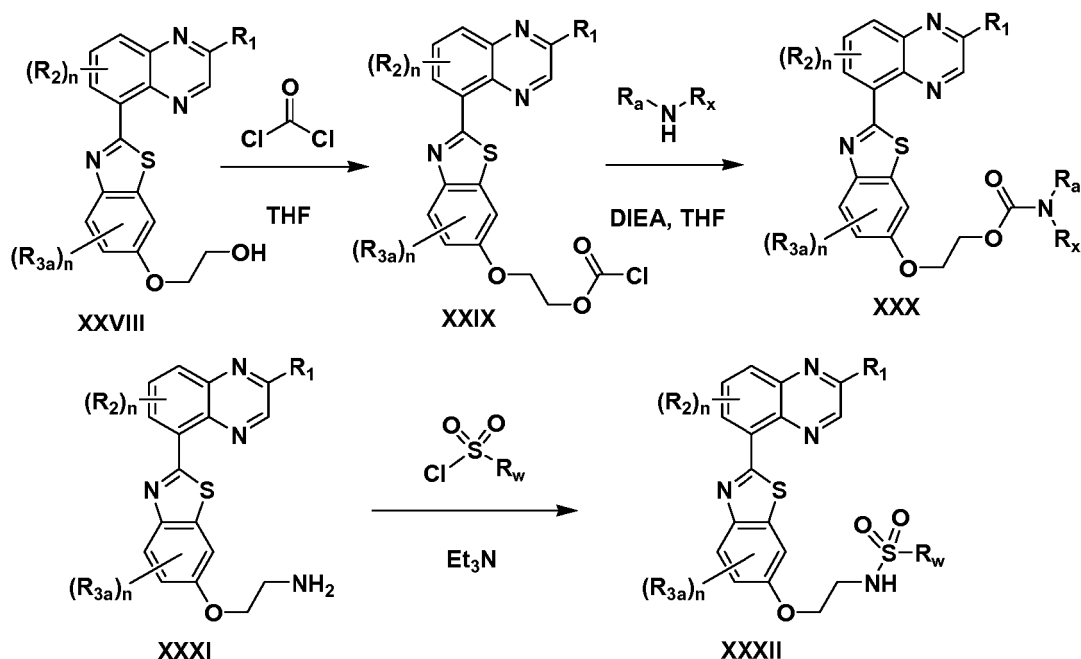
La sustitución en la posición 4 del grupo benzotiazol R_3 puede realizarse a partir de los intermedios XXVa y XXVb como se muestra en el Esquema 14. La litiación de XXVa seguida de su adición a diversos aldehídos proporciona XXVI, como la adición de Grignard al benzaldehído XXVb. Después, XXVI se acopla con Ib como se ha descrito anteriormente para proporcionar compuestos de Fórmula I con estructura XXVII.

Esquema 14



Muchos compuestos obtenidos a partir de las estructuras núcleo representadas anteriormente pueden acilarse o sulfonilarse usando la estrategia que se muestra en el Esquema 15. Por lo tanto, el cloroformiato XXIX se sintetiza a partir de con fórmulas análogas a XXVIII usando fosgeno. Después, estos cloroformiatos se hacen reaccionar con diversos nucleófilos para generar compuestos de estructura XXX. Los compuestos de estructura XXXII se sintetizan a partir de aminas tales como XXXI usando reactivos de cloruro de sulfonilo.

Esquema 15



MÉTODOS GENERALES

5 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 Shimadzu Analytical HPLC ejecutando un software Discovery VP usando uno de los siguientes métodos:

- 10 Método A: Columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 2, 4 u 8 min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).
- 15 Método B: Columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 4 min de A al 100 % a B al 100 % (A: acetonitrilo al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, acetonitrilo al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).
- Método C: Columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 2, 4 u 8 min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, H_3PO_4 al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, H_3PO_4 al 0,1 %, UV 220 nm).
- 20 Método D: Columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 2, 4 u 8 min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, NH_4OAc al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, NH_4OAc al 0,1 %, UV 220 nm).
- Método E: BEH C18 2,1 x 50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; B al 0 % a B al 100 % en 1 minuto, tiempo de gradiente 1,5 min.
- 25 Método F: BEH C18 2,1 x 50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; B al 0 % a B al 50 % en 1 minuto, tiempo de gradiente 1,5 min.
- Método G: BEH C18 2,1 x 50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; B al 50 % a B al 100 % en 1 minuto, tiempo de gradiente 1,5 min.

30 Se realizó HPLC preparativa de fase inversa usando un sistema Shimadzu de HPLC preparativa que ejecuta 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 de A al 100 % a B al 100 % (A: acetonitrilo al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, acetonitrilo al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).
- 35 Método B: Columna YMC Sunfire 5 μm C18 30 x 100 mm con un gradiente de 10 min a 40 ml/min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).
- Método C: Columna XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; 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 de A al 100 % a B al 100 % (A: acetonitrilo al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, acetonitrilo al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).

5 Método F: Columna PHENOMENEX® Luna 5 µM C18 30 x 100 mm con un gradiente de 10 min a 40 ml/min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).

Método G: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1 %; Flujo: 20 ml/min.

10 Los cromatogramas LCMS se obtuvieron en un sistema Shimadzu HPLC ejecutando el software Discovery VP, acoplado con un espectrómetro de masas Waters ZQ ejecutando el software MassLynx versión 3,5 usando:

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

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

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

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

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

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

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

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

40 Método I: BEH C18 2,1 x 50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; tiempo de gradiente 1,5 min; B del 2 al 52 %.

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

45 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: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos en B al 100 %; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

50 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 ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos en B al 100 %; 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:

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

65 Método B: Se usaron dos inyecciones de LC/MS 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: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos en B al 100 %; 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 ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos en B al 100 %; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

PROCEDIMIENTOS GENERALES

- 10 Se usaron los siguientes procedimientos durante la síntesis de los Ejemplos e Intermedios, donde se indica a continuación.

Procedimiento A: Se solvató 5-bromo-2-cloropirimidina (1,0 equiv.) en DMF (0,2 M) junto con el diol apropiado (2,0 equiv.). Se añadió en porciones hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (3,0 equiv.) a la mezcla de reacción a 0 °C, después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 10 % de LiCl (3 x) y salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de purificarse por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el material deseado.

Procedimiento B: A un vial que contenía la 5-bromopirimidina apropiada (1,0 equiv.), acetato de paladio (II) (0,1 equiv.), BINAP (0,2 equiv.), carbonato de cesio (1,2 equiv.) y difenilmetanimina (1,1 equiv.) se le añadió tolueno (0,5 M). El vial se cerró herméticamente, se evacuó y se volvió a rellenar 3 veces con Ar y la mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH acuoso 1 M (1 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de purificarse por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el material deseado.

Procedimiento C: El intermedio de 4-((difencilmetileno)amino)pirimidina (1,0 equiv.) se disolvió en 1:1 de MeOH/THF (0,06 M). Se añadió HCl acuoso 1 M (2,5 equiv.) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con agua y se extrajo con 5:1 de EtOAc/Hexanos (3 x). La fase acuosa se concentró y se destiló azeotrópicamente 3 veces con tolueno para producir la 4-aminopirimidina deseada que se llevó a continuación sin purificación adicional.

Procedimiento D: Se disolvió 4-bromo-2-fluoropiridina (1,0 equiv.) en DMF (1,1 M) junto con el diol apropiado (1,5 equiv.). Se añadió en porciones hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (2,0 equiv.) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de purificarse por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el material deseado.

Procedimiento E: N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (1,0 equiv.), 2,2,2-trifluoroacetamida (2,0 equiv.), yoduro de cobre (I) (0,2 equiv.), carbonato potásico (2,0 equiv.) y el intermedio de 4-bromo-2-alcopiridina (1,0 equiv.) se disolvieron en dioxano (0,6 M) en un vial cerrado herméticamente. El vial se evacuó y se recargó 3 veces con Ar y después la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 horas. Se añadieron 3 ml de 1:1 de MeOH/H₂O a la mezcla que se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después a 40 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno antes de purificarse por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el material deseado.

Procedimiento F: El éster (1,0 equiv.) se disolvió en THF (0,2 M) y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió DIBAL-H 1 M en tolueno (3,0 equiv.) a la mezcla que se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se inactivó con sal de Rochelle saturada y se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el producto deseado.

Procedimiento G: El éster (1,0 equiv.) se disolvió en THF (0,2 M) y se enfrió a -78 °C. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió DIBAL-H 1 M en tolueno (3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se inactivó con sal de Rochelle saturada y se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después, el intermedio de aldehído resultante se sometió de nuevo a las condiciones descritas anteriormente para proporcionar finalmente el producto de alcohol deseado.

Procedimiento H: Al éster (1,0 equiv.) disuelto en THF (0,06 M) a -78 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (10,0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir el producto deseado.

Procedimiento I: El alcohol (1,0 equiv.), imidazol (2,2 equiv.) y TBS-Cl (2,0 equiv.) se disolvieron en THF o DCM

(0,1 M). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con una solución de fosfato dipotásico 1,5 M y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado.

Procedimiento J: El intermedio protegido con sililo (1,0 equiv.) se disolvió en una mezcla de 20:1 de MeOH/HCl acuoso concentrado (0,01 M) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se controló por LCMS y, después de que se completara la reacción (10 min-12 horas), la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMF y se purificó por HPLC preparativa para producir el ejemplo deseado.

Procedimiento K: El intermedio de acetónido (1,0 equiv.) se disolvió en una mezcla de 4:3:2 de THF/MeOH/HCl acuoso concentrado (0,01 M) y la solución se agitó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se controló por LCMS y, después de que se completara la reacción (10 min-12 horas), la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con K₂HPO₄ 1,5 M, se secó sobre sulfato sódico, se secó, se concentró, se disolvió en DMF y se purificó por HPLC preparativa para producir el ejemplo deseado.

Ejemplos

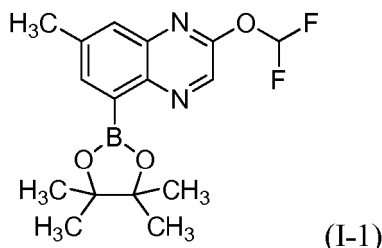
La invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que los Ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. A partir del análisis anterior y de los Ejemplos, un experto en la materia puede determinar las características esenciales de la invención, y sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos que se exponen a continuación en el presente documento, sino que se define por las reivindicaciones adjuntas al mismo.

Abreviaturas

AcOH	ácido acético
ACN	acetonitrilo
BINAP	2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftileno
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BOC ₂ O	di(<i>tert</i> -butoxicarbonil) éter
BuLi	butil litio
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HOBt	hidroxibenzotriazol
mCPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
NH ₄ OAc	acetato de amonio
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂	aducto de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
Pd(Ph ₃ P) ₄	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS-Cl	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TEA	triethylamina
TFA	trifluoroacetato
THF	tetrahidrofurano
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
MS	espectrometría de masas
g	gramo(s)
h	hora(s)
min.	minuto(s)

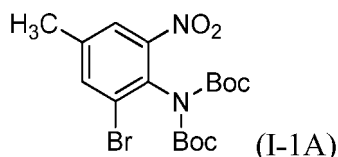
ml mililitro(s)
mmol mmol(es)
TR tiempo de retención

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



5

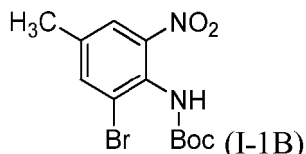
Intermedio I-1A: N-(2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de *tert*-butilo



- 10 A una solución de 2-bromo-4-metil-6-nitroanilina (9,6 g, 41,6 mmol) en THF (60 ml) se le añadió DMAP (0,508 g, 4,16 mmol) seguido de BOC₂O (22,67 g, 104 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó sobre un cartucho de gel de sílice de 120 g (2 columnas separadas) que se eluyó con EtOAc al 5 % en hexanos durante 4 min, después un gradiente de 12 min de EtOAc del 5 % al 30 % 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. ¹H RMN (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); LC-MS: método A, TR = 1,90 min, MS (ESI) m/z: 230,0 y 232,0 (M-2 Boc)⁺.
- 15

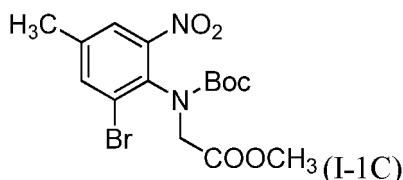
Intermedio I-1B: (2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo

20



- A una solución del Intermedio I-1A (17,1 g, 39,6 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió TFA (6,11 ml, 79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, se extrajo con diclorometano (3 x) y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio I-1B en forma de un sólido de color amarillo (12,88 g, rendimiento del 88 %): ¹H RMN (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); LC-MS: método A, TR = 1,53 min, MS (ESI) m/z: 231,0 y 233,0 (M-Boc)⁺.
- 25

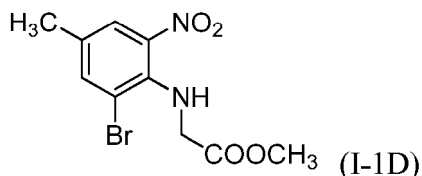
30 Intermedio I-1C: 2-((2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)acetato de metilo



- El Intermedio I-1B (12 g, 26,3 mmol) se disolvió en DMF (80 ml) y se enfrió con un baño de agua. Se añadió CS₂CO₃ (25,8 g, 79 mmol). La solución de color pardo oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y 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 volvió amarillo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua. La capa orgánica se recogió, 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 cloroformo y se cargó sobre un cartucho de gel de sílice de 330 g que se eluyó con EtOAc al 5 % en hexanos durante 5 min, después un gradiente de 12 min de EtOAc del 5 % al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar
- 35
- 40

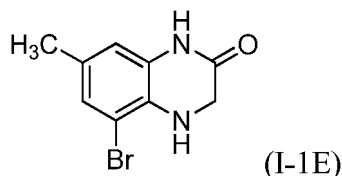
el Intermedio I-1C (15,2 g, 37,7 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite de color amarillo. La ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) indicó una mezcla de rotámeros: δ 7,75-7,67 (m, 2H), 4,61-3,97 (m, 2H), 3,76 y 3,69 (s, 3H), 2,48 y 2,43 (s, 3H), 1,55 y 1,37 (s, 9H); LC-MS: método A, TR = 1,70 min, MS (ESI) m/z : 303,0 y 305,0 (M-Boc) $^+$.

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



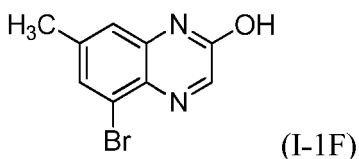
10 Al Intermedio I-1C (15,2 g, 37,7 mmol) se le añadió HCl 4,0 N en dioxano (47,1 ml, 188 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío, y se captó con EtOAc (2 x) para dar el Intermedio I-1D (13,6 g, 40,1 mmol, rendimiento del 106 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,88 (dd, J = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,9; 0,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); LC-MS: Método A, TR = 1,94 min, MS (ESI) m/z : 303,1 y 305,1 (M+H) $^+$.

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



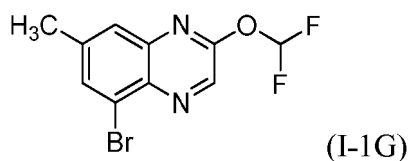
20 A una solución del Intermedio I-1D (13,6 g, 40,1 mmol) en MeOH (100 ml) en un matraz de 1 l enfriado con un baño de agua se le añadió HCl concentrado (13,35 ml, 160 mmol) seguido de cloruro de estaño (II) dihidrato (36,1 g, 160 mmol). La mezcla se agitó a 68 °C durante 2,5 h. El MeOH se eliminó al vacío. El material en bruto se repartió en agua (100 ml)/EtOAc (200 ml) y el pH se ajustó a neutro con NaOH 4,0 N (aprox. 90 ml). El precipitado de color blanco formado eran partículas muy finas y fue muy difícil eliminarlo por filtración. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación. La capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo adicionalmente (2 x 200 ml) con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x) y salmuera (2 x) y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio I-1E (8,36 g, 34,7 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,37 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 1,8; 0,7 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 1,1, 0,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,76 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,66 min, MS (ESI) m/z : 241,0 y 243,0 (M+H) $^+$.

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



35 A una suspensión del Intermedio I-1E (6,7 g, 27,8 mmol) en MeOH (50 ml) en un matraz de 1 l se le añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (28,4 ml, 278 mmol) seguido de NaOH 4,0 N (20,84 ml, 83 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, y después se calentó suavemente a 60 °C. Después de 15 min de calentamiento, la mezcla de reacción se volvió fuertemente exotérmica, lo que sugiere un inicio de la mezcla de reacción. El baño de calentamiento se eliminó y la agitación continuó durante 30 min hasta que la mezcla se volvió completamente transparente. Después de enfriar a temperatura ambiente con un baño de agua, el MeOH se eliminó al vacío. 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 al aire durante 1,0 h y después al 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. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 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); LC-MS: método A, TR = 1,62 min, MS (ESI) m/z : 239,0 y 241,0 (M+H) $^+$.

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

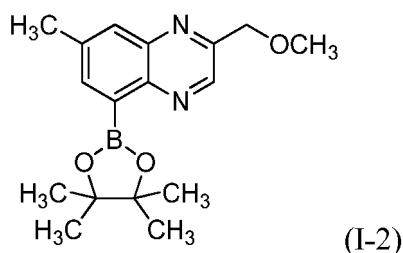


Una mezcla del Intermedio I-1F (7,4 g, 26,9 mmol) y carbonato potásico (18,56 g, 134 mmol) en DMF (120 ml) se calentó a 100 °C durante 5 min. Se añadió en una porción 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (16,40 g, 107,6 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 10 min. La mezcla se volvió de una suspensión de color amarillo a una de color pardo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada 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 cloroformo/tolueno y se purificó con una columna ISCO de 330 g eluyendo con diclorometano al 5 % en hexanos durante 3 min, después DCM al 5-70 %/hexanos durante 40 min (12 min de tiempo de gradiente). Las fracciones deseadas se combinaron y 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. ¹H RMN (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_{HF} = 71,80 Hz, 1 H), 2,59 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,82 (s, 2F); LC-MS: método A, TR = 2,09 min, MS (ESI) m/z: 289,0 y 291,0 (M+H)⁺.

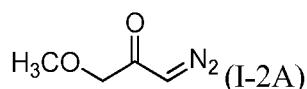
Intermedio I-1:

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 complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,147 g, 0,180 mmol) en dioxano (14 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 10 min. El vial de la mezcla 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, y el material insoluble se eliminó 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 de EtOAc del 5 % al 75 % 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 ¹H RMN era complicada por la presencia de dos grupos de señales. La ¹⁹F RMN indicó un solo compuesto. ¹⁹F RMN (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,64 (s., 2F). LC-MS: método A, TR = 2,01 min, MS (ESI) m/z: 225,0 (ácido borónico)⁺.

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

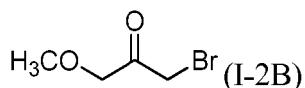


Intermedio I-2A: 1-diazo-3-metoxipropan-2-ona



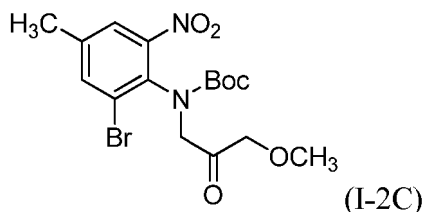
A cloruro de 2-metoxiacetilo (2,4 g, 22,12 mmol) en MeCN (40 ml) enfriado con un baño de hielo se le añadió (diazometil)trimetilsilano 2,0 M en éter dietílico (19,35 ml, 38,7 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. El 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 inferior a 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. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 5,73 (s a, 1H), 3,97 (s a, 2H), 3,43 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 0,43 min, MS (ESI) m/z: 137,0 (M+Na)⁺.

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



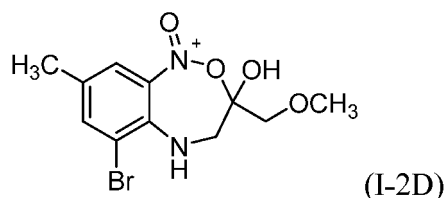
Al Intermedio I-2A (1,6 g, 14,02 mmol) en éter dietílico (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota HBr acuoso al 48 % (2,380 ml, 21,03 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado (2 x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró (se mantuvo la 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. El análisis por ¹H RMN indicó una pureza > 92 %. El compuesto se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 4,24 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), coherente con el informe bibliográfico (J. Org. Chem. 1981, 217).

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



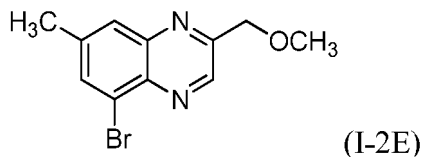
Al Intermedio I-1B (1,98 g, 5,98 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se le añadió CS₂CO₃ (3,41 g, 10,46 mmol). La solución de color pardo se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición del Intermedio I-2B (1,498 g, 8,97 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml). La solución de color pardo se volvió amarilla. La 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 ¹H RMN indicó la presencia de dos rotámeros. ¹H RMN (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); LC-MS: método A, TR = 1,89 min, MS (ESI) *m/z*: 317 y 319 (M-Boc)⁺.

Intermedio I-2D: 6-bromo-3-hidroxi-3-(metoximetil)-8-metil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazepin-1-ilo



Al Intermedio I-2C (1,67 g, 4,00 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le 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 eliminó al vacío, y se captó una vez con EtOAc para dar el Intermedio I-2D (1,25 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (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); LC-MS: método A, TR = 1,47 min, MS (ESI) *m/z*: 317,0 y 319,0 (M+H)⁺.

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



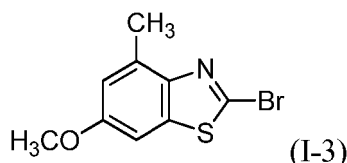
El Intermedio I-2D (1,25 g, 3,9 mmol) se disolvió en THF (30 ml). Se añadió HCl concentrado (0,986 ml, 12,01 mmol), seguido de cloruro de estaño (II) dihidrato (3,61 g, 16,01 mmol). La mezcla se puso y se agitó en un baño de aceite precalentado a 40 °C durante 4,0 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, el precipitado se eliminó 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: ^1H RMN (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. 10 % de un subproducto 5-bromo-2,7-dimetilquinoxalina.

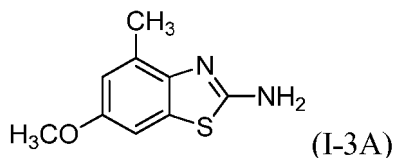
Intermedio I-2:

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 complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (110 mg, 0,135 mmol) en dioxano (15 ml) se desgasificó burbujando argón durante 10 min. El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y 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, B al 10-80 % en 8 min; con un caudal de 40 ml/min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente. El material se disolvió en EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado diluido (para eliminar el TFA), y 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. LC-MS; método A, TR = 1,73 min, MS (ESI) m/z ; 233,1 ácido borónico (M+H) $^+$.

INTERMEDIO I-3 2-bromo-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol



Intermedio I-3A: 6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-amina

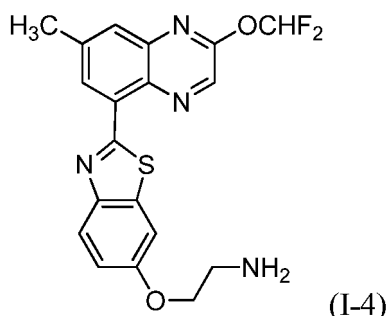


A 4-metoxi-2-metilanilina (209 mg, 1,524 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió tiocianato de amonio (174 mg, 2,285 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se enfrió con agua corriente y se añadió gota a gota tribromuro de benciltrimetilamonio (594 mg, 1,524 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se recogió, 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 cloroformo/MeOH y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó con EtOAc al 5 % en hexanos durante 3 min, después un gradiente de 12 min de EtOAc del 5 % al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio I-3A (240 mg, 1,235 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido pálido. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); LC-MS; método A, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z ; 195,0 (M+H) $^+$.

Intermedio I-3:

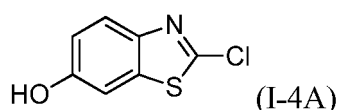
Se añadió nitrito de *t*-butilo (0,969 ml, 8,15 mmol) a bromuro de cobre (II) (1820 mg, 8,15 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una suspensión del Intermedio I-3A (931 mg, 4,79 mmol) en acetonitrilo (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. El análisis por LCMS indicó una reacción limpia. El acetonitrilo se eliminó al vacío, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y 20 ml de HCl 0,5 M (acuoso). Después de la separación, la capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N (20 ml x 2), bicarbonato sódico saturado (15 ml) y salmuera (15 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por ISCO (columna de gel de sílice de 80 g, EtOAc al 20 %/hexanos). La eliminación del disolvente dio el Intermedio I-3 en forma de un sólido de color blanco (1,13 g, 91 %). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); LC-MS: (BEH C18 2,1 x 50 mm; A: MeCN al 10 %-H $_2$ O al 90 %-TFA al 0,1 %; B: MeCN al 90 %-H $_2$ O al 10 %-TFA al 0,1 %; longitud de onda 220/254 nm; caudal 5 ml/min; tiempo de gradiente 2 min; B del 2 al 98 %) 1,11 min, [M+1] $^+$ = 258,0, 260,0;

INTERMEDIO I-4 2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanamina



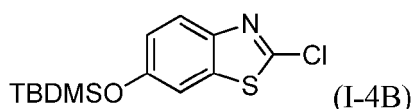
5

Intermedio I-4A: 2-clorobenzo[d]tiazol-6-ol



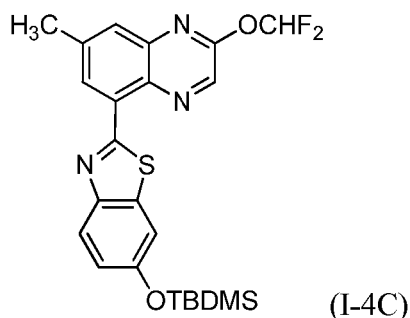
- 10 Se añadió cloruro de aluminio (3,07 g, 22,99 mmol) a una solución de 2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol (1,53 g, 7,66 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 1,5 h. El análisis por TLC indicó una conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1,0 N enfriado con hielo (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x), bicarbonato sódico saturado (3 x) y agua (3 x) y se secó al aire durante 1,0 h al vacío. Se secó
- 15 adicionalmente a alto vacío durante una noche para dar el Intermedio I-4A (1,18 g, 6,36 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H); LC-MS: método A, TR = 1,62 min, MS (ESI) *m/z*: 186,0 y 188,0 (M+H)⁺.

20 Intermedio I-4B: 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-clorobenzo[d]tiazol



- 25 A una solución agitada del Intermedio I-4A (1,15 g, 6,20 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (1,307 g, 8,67 mmol) e imidazol (0,738 g, 10,84 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,0 h, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica 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 cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 15 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio
- 30 I-4B (1,78 g, 5,94 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite de color parduzco transparente. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 1,04 (s, 9H), 0,26 (s, 6H); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,34 min, MS (ESI) *m/z*: 300,0 y 302,0 (M+H)⁺.

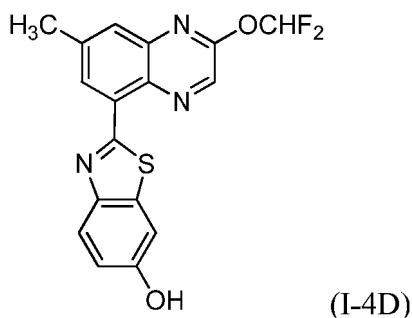
35 Intermedio I-4C: 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



- 40 Al Intermedio I-1 (1,45 g, 4,31 mmol), el Intermedio I-4B (1,488 g, 4,96 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,176 g, 0,216 mmol) se le añadieron tolueno (9 ml) y EtOH (3 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió

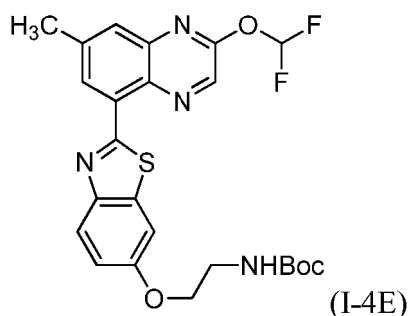
carbonato sódico, 2 M (4,53 ml, 9,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 130 °C durante 80 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron una reacción limpia. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. Las capas orgánicas se recogieron y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de tolueno/cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con diclorometano al 5 % en hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 18 min de diclorometano del 5 % al 75 % en hexanos (caudal 50 ml/min). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio I-4C (1,65 g, 3,48 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,76 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 1,8; 1,0 Hz, 1H), 7,68 (t, *J*_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,7; 2,3 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,07-1,05 (m, 9H), 0,30-0,28 (m, 6H); ¹⁹F RMN (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,74 (s, 2F); LC-MS: método A, TR = 2,89 min, MS (ESI) *m/z*: 474,1 (M+H)⁺.

Intermedio I-4D: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-ol



A una solución del Intermedio I-4C (1,65 g, 3,48 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido acético (0,439 ml, 7,66 mmol) seguido de la adición de TBAF 1,0 N en THF (4,53 ml, 4,53 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado (2 x) y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se trituró con EtOAc/hexanos (1:4). El precipitado se recogió por filtración para dar el Intermedio I-4D (1,13 g) del producto deseado. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,58 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J*_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,75 (s, 2F); LC-MS: método A, TR = 2,24 min, MS (ESI) *m/z*: 360,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-4E: (2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo

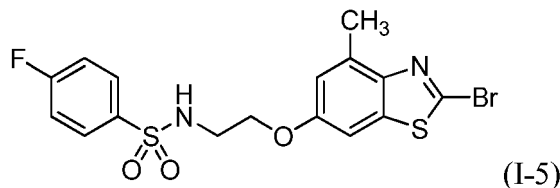
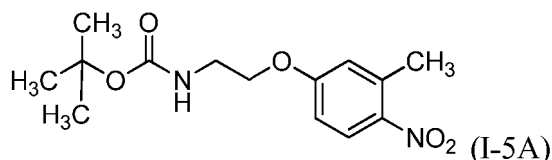


Una solución de (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (1,252 g, 7,76 mmol) y DIAD (1,510 ml, 7,76 mmol) en THF (6 ml) se añadió a una mezcla del Intermedio I-4D (0,93 g, 2,59 mmol) y trifetilfosfina (1,358 g, 5,18 mmol) en THF (10 ml) calentó a 70 °C gota a gota con una bomba de jeringa en 3 h. Al final de la adición, los análisis por HPLC y LCMS indicaron una conversión completa del material de partida en el producto. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x) y salmuera. Las capas orgánicas se recogieron y se secaron 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 80 g que se eluyó con diclorometano durante 5 min, después un gradiente de 18 min de EtOAc del 0 % al 25 % en diclorometano, caudal 60 ml/min. Las fracciones deseadas se combinaron y se purificaron con una segunda columna ISCO (80 g), para dar el Intermedio I-4E (1,0 g, 1,990 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 1,8; 1,0 Hz, 1H), 7,68 (t, *J*_{HF} = 71,68 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 9,1; 2,5 Hz, 1H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,53-1,48 (s, 9H); ¹⁹F RMN (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,75 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,20 min, MS (ESI) *m/z*: 503,0 (M+H)⁺.

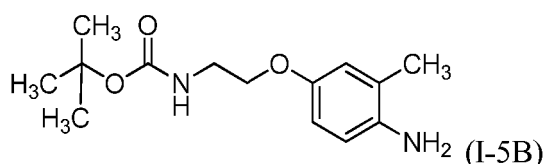
Intermedio I-4:

Al Intermedio I-4E (1,2 g, 2,388 mmol) se le añadió HCl 4,0 N en dioxano (41,8 ml, 167 mmol) seguido de la adición de EtOAc (10 ml) para aclarar el residuo sólido de la pared del matraz. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron una reacción limpia. El disolvente se eliminó, se captó dos veces con EtOAc, una vez con MeOH y después se secó a alto vacío durante el fin de semana para dar el Intermedio I-4 (1,0 g, 2,279 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,69 (t, J_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,9; 2,3 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,90 min, MS (ESI) m/z : 403,0 (M+H) $^+$.

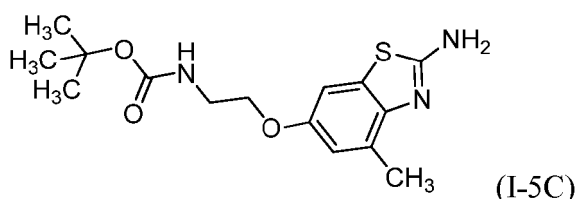
INTERMEDIO I-5 N-((2-bromo-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobenzenosulfonamida

Intermedio I-5A: (2-(3-metil-4-nitrofenoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo

En un matraz de fondo redondo, (2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 18,61 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y se mezcló con 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenceno (2,89 g, 18,61 mmol). Se añadió K_2CO_3 (7,72 g, 55,8 mmol). Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 80 g, eluyendo con gradiente de EtOAc al 0-100 %/Hexano). La recolección de las fracciones deseadas y la eliminación del disolvente dieron el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo. (2,44 g, 8,2 mmol, 44,2 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,19-7,94 (m, 1H), 6,91-6,70 (m, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,56 (c, J = 5,3 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,46 (s, 9H); LC-MS: método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z : 241,1 ([M+H-(CH_3) $_3\text{C}$] $^+$).

Intermedio I-5B: (2-(4-amino-3-metilfenoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo

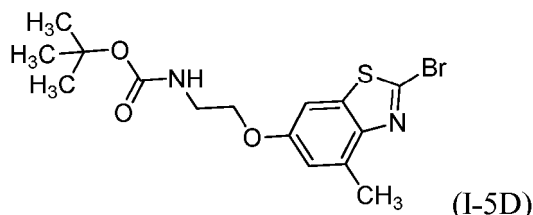
El Intermedio I-5A (3,94 g, 13,30 mmol) se disolvió en MeOH (50 ml) y se mezcló con Pd-C húmedo (0,708 g, 0,665 mmol). Después de aplicar vacío y filtrar 3 veces con H_2 , la mezcla se trató con 1 atm de H_2 durante 4 h. La mezcla resultante se filtró sobre celite y se lavó varias veces con una pequeña cantidad de MeOH. El disolvente se eliminó al vacío para dar el Intermedio I-5B en forma de un aceite de color amarillo. (3,28 g, 93 %). ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 6,67 (s, 1H), 6,62 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 5,00 (s a, 1H), 3,95 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,37 (s a, 2H), 2,16 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H); LC-MS: método H, TR = 0,79 min, MS (ESI) m/z : 267,3).

Intermedio I-5C: (2-((2-amino-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de *terc*-butilo

Al Intermedio I-5B (3,28 g, 12,3 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió tiocianato de amonio (1,406 g, 18,5 mmol).

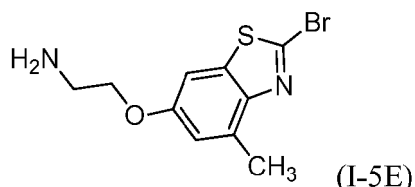
La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió gota a gota tribromuro de benciltrimetilamonio (4,80 g, 12,3 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado (100 ml/30 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Después, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado (acuoso, 30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para dar el Intermedio I-5C (3,972 g, 12,3 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d): δ 6,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,13 (s a, 2H), 5,00 (s a, 1H), 4,02 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,53 (d, *J* = 0,4 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H); LC-MS: método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) *m/z*: 324,2.

Intermedio I-5D: (2-((2-bromo-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de *terc*-butilo



En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, bromuro de cobre (II) (441 mg, 1,976 mmol) y acetonitrilo seco (5 ml) en una atmósfera de argón, se añadió nitrito de *terc*-butilo (204 mg, 1,976 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una suspensión del Intermedio I-5C (376 mg, 1,163 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h y el acetonitrilo se eliminó al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y 40 ml de HCl 0,5 M (acuoso). Después de la separación, la capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N (acuoso, 30 ml x 2), bicarbonato sódico saturado (acuoso, 30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 40 g, EtOAc al 0-50 %/hexano) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (340 mg, 1,50 mmol, 76 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,06 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,46 (s, 9H); LC-MS: método H, TR = 1,37 min, MS (ESI) *m/z*: 387,0, 389,0.

Intermedio I-5E: *terc* 2-((2-bromo-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanamina

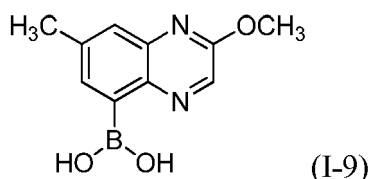


En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, el Intermedio I-5D (940 mg, 2,43 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y se trató con TFA (2 ml, 26,0 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente y la cantidad adicional de TFA se eliminaron en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en 30 ml de DCM, se lavó con 20 ml de NaHCO₃ saturado y 20 ml de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente dio el producto en bruto que se usó sin purificación en la siguiente etapa. (657 mg, 2,28 mmol, 94 %) LC-MS: método H, TR = 0,85 min, MS (ESI) *m/z*: 87,0, 289,0.

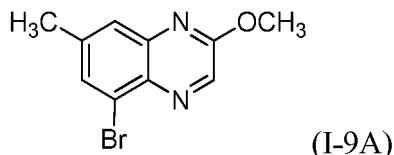
Intermedio I-5:

El Intermedio I-5E (534 mg, 1,86 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (5 ml) y DIEA (1,30 ml, 7,45 mmol). Se añadió gota a gota cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (362 mg, 1,862 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (666 mg, 1,49 mmol, 80 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,96-7,87 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 4,05 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,46-3,36 (m, 2H), 2,66 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,37 min, MS (ESI) *m/z*: 444,9 y 446,9.

INTERMEDIO I-9 ácido (2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)borónico



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

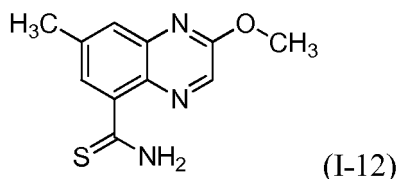


Al Intermedio I-1G (3,13 g, 10,83 mmol) disuelto en THF (20 ml) y MeOH (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico 4,3 M en MeOH (7,55 ml, 32,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El metanol se eliminó al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 0,5 N (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, y 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. ^1H RMN (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); LC-MS: Método A, B del 30 al 100 %. TR = 1,71 min, MS (ESI) m/z : 253,0 y 255,0 (M+H) $^+$.

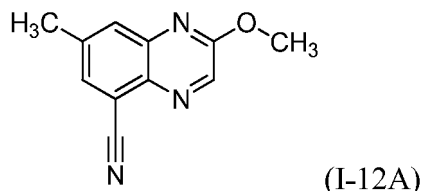
Intermedio I-9:

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 complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) 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 eliminó 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. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,41 (s, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,49 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,83 min, MS (ESI) m/z : 219,1 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO I-12 2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-carbotioamida



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

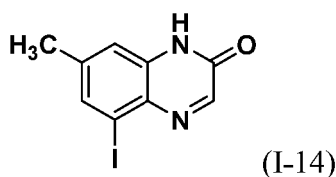


El Intermedio I-9A (0,458 g, 1,810 mmol) y cianuro de cobre (I) (0,600 g, 6,70 mmol) se disolvieron en DMF (18,10 ml) y se calentaron a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio I-12A (247 mg, 1,24 mmol, 68,5 %) en forma de un sólido de color blanco: ^1H RMN (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); LC-MS: Método H, TR = 0,92 min, MS (ESI) m/z : 200,1 (M+H) $^+$.

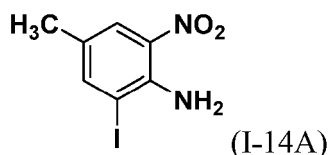
Intermedio I-12:

El Intermedio I-12A (0,247 g, 1,240 mmol), hidrosulfuro 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 cantidades copiosas de precipitados. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido se sonizó con DCM y 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: ^1H RMN (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); LC-MS: Método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) m/z : 234,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

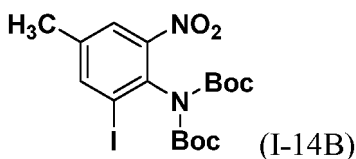
INTERMEDIO I-14 5-yodo-7-metilquinoxalin-2(1H)-ona



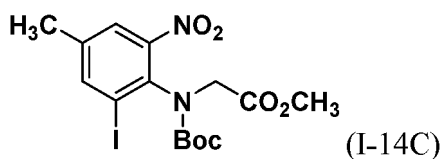
Intermedio I-14A: 2-yodo-4-metil-6-nitroanilina



Se disolvió yodo (4,59 g, 18,07 mmol) en EtOH (65,7 ml). A continuación, se añadieron 4-metil-2-nitroanilina (2,5 g, 16,43 mmol) y después sulfato de plata (5,64 g, 18,07 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado, NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-14A (4,65 g, 16,72 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color naranja: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,97 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,49 (s a, 2H), 2,26 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z : 279,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-14B: (2-yodo-4-metil-6-nitroanilina)bis carbamato de bis-*terc*-butilo

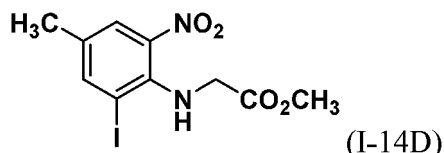
El Intermedio I-14A (4,65 g, 16,72 mmol), DMAP (0,204 g, 1,672 mmol) y Boc_2O (9,71 ml, 41,8 mmol) se disolvieron en THF (27,9 ml) y se agitaron durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 220 g, gradiente de 50 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos), para dar el Intermedio I-14B (5,4 g, 11,29 mmol, 67,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,94 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,40 (s, 18H); LC-MS: Método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) m/z : (bis-deboc masa observada) 278,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-14C: 2-((*terc*-butoxicarbonil)(2-yodo-4-metil-6-nitrofenil)amino)acetato de metilo

El Intermedio I-14B (5,4 g, 11,29 mmol) se disolvió en DCM (18,82 ml) y TFA (1,740 ml, 22,58 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se inactivó con NaHCO_3 saturado, se lavó con salmuera, se

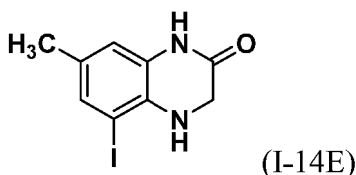
secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en DMF (18,82 ml). Se añadió CS_2CO_3 (9,20 g, 28,2 mmol) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se volvió de color rojo oscuro. Se añadió bromoacetato de metilo (1,249 ml, 13,55 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación 24 horas. La mezcla de reacción se volvió de color rojo oscuro a amarillo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 220 g, gradiente de 50 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio I-14C (3,51 g, 7,80 mmol, 69,1 %) en forma de un sólido de color naranja: LC-MS: Método H, TR = 1,00 min, MS (ESI) m/z : (debo masa observada) 350,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10 Intermedio I-14D: 2-((2-yodo-4-metil-6-nitrofenil)amino)acetato de metilo



15 El Intermedio I-14C (3,51 g, 7,80 mmol) se disolvió en HCl en dioxano (4 M, 9,75 ml, 39,0 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el Intermedio I-14D, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación: LC-MS: Método H, TR = 0,79 min, MS (ESI) m/z : 350,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio I-14E: 5-yodo-7-metil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona

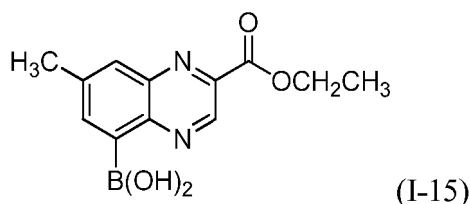


20 El Intermedio I-14D (2,73 g, 7,80 mmol) se disolvió en MeOH (28,4 ml). Se añadieron HCl (2,60 ml, 31,2 mmol) y después cloruro de estaño (II) dihidrato (7,04 g, 31,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con NaOH 10 N y se diluyó con salmuera y después con EtOAc. Se dejó en agitación vigorosa durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-14E (1,77 g, 6,14 mmol, 79,0 %) en forma de un sólido de color naranja: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,57 (s a, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,17 (s a, 1H), 4,02 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,82 min, MS (ESI) m/z : 289,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

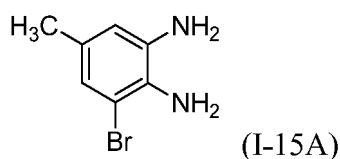
30 Intermedio I-14:

El Intermedio I-14E (1,7696 g, 6,14 mmol) se suspendió en MeOH (17,86 ml). Se añadieron NaOH 1 N (18,43 ml, 18,43 mmol) y después H_2O_2 (30 %)(3,23 ml, 36,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 24 horas. Se añadió más cantidad de H_2O_2 (3,23 ml, 36,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadió más cantidad de H_2O_2 (3,23 ml, 36,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con aprox. 50 ml de agua y después con aproximadamente 50 ml de salmuera. La mezcla se evaporó en una corriente de nitrógeno para eliminar el MeOH. El material acuoso se extrajo tres veces con EtOAc. Durante las extracciones, precipitó un sólido de color blanquecino. Este precipitado se recogió por filtración por succión para dar el Intermedio I-14 (1,35 g, 4,72 mmol, 77,0 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,37 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,80 min, MS (ESI) m/z : 287,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

INTERMEDIO I-15 ácido (2-(etoxicarbonil)-7-metilquinoxalin-5-il)borónico

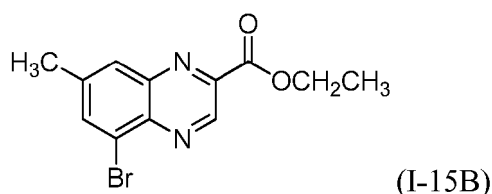


45 Intermedio I-15A: 3-bromo-5-metilbenceno-1,2-diamina



Se disolvió 2-bromo-4-metil-6-nitroanilina (5,00 g, 21,64 mmol) en MeOH (148 ml) y THF (18,50 ml). Se añadieron cloruro de amonio (23,15 g, 433 mmol) y después cinc (14,15 g, 216 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en EtOAc y Na₂CO₃ saturado y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con más EtOAc. La capa orgánica se lavó adicionalmente dos veces con agua, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-15A (4,35 g, 21,63 mmol, rendimiento del 100 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,81 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,66 (s a, 2H), 3,46 (s a, 2H), 2,19 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z: 201,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-15B: 5-bromo-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de etilo

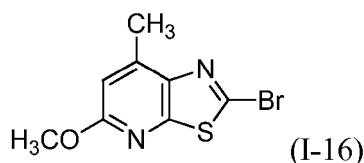


El Intermedio I-15A (4,35 g, 21,63 mmol) y 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (3,63 ml, 26,0 mmol) se disolvieron en NMP (72,1 ml) y se dejaron en agitación a temperatura ambiente durante 18 h abiertos al aire. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó con una columna ISCO usando EtOAc al 0-40 % en hexanos en una columna de 220 g para producir una mezcla de regioisómeros. La mezcla de reacción se purificó por SFC en una columna Chiralcel OD-H, 30 x 250 mm, 5 micrómetros usando IPA al 20 %/CO₂ al 80 % con 85 ml/min, 100 Bar, 40 °C para producir el Intermedio I-15B (0,936 g, 3,17 mmol, rendimiento del 14,66 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,48 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,53 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z: 295,1 (M+H)⁺.

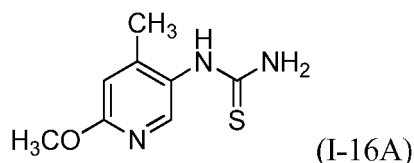
Intermedio I-15:

Una mezcla del Intermedio I-15B (0,100 g, 0,339 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,129 g, 0,508 mmol), acetato potásico (0,083 g, 0,847 mmol) en dioxano (3,39 ml) se desgasificaron burbujeando argón durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl (0,014 g, 0,017 mmol) y la mezcla se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. 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 aceite de color pardo. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. usando el Método A para producir el Intermedio I-15 (0,027 g, 0,104 mmol, rendimiento del 30,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z: 261,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-16 (2-bromo-5-metoxi-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina



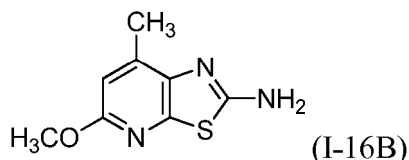
Intermedio I-16A: 1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)tiourea



A una solución de 6-metoxi-4-metilpiridin-3-amina (0,150 g, 1,086 mmol) en acetona (1 ml) se le añadió gota a gota isotiocianato de benzoilo (0,161 ml, 1,194 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente

durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió de nuevo en tetrahidrofurano (1 ml). A esta solución se le añadió metóxido sódico (0,5 M en MeOH) (3,26 ml, 1,628 mmol), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. 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 trituró con Et₂O y se filtró. El sólido se recogió para producir el Intermedio I-16A (0,148 g, 0,750 mmol, rendimiento del 69,1 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,04 (s, 1H), 7,54 (s a, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,51-5,18 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z: 198,1 (M+H)⁺.

10 Intermedio I-16B: 5-metoxi-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

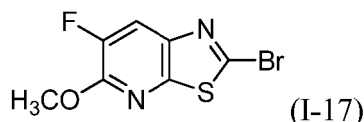


15 A una solución del Intermedio I-16A (0,146 g, 0,740 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió tribromuro de benciltrimetilamonio (0,289 g, 0,740 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por ISCO usando un gradiente de EtOAc al 0-100 % en hexanos en una columna de 24 g para producir el Intermedio I-16B (0,035 g, 0,179 mmol, rendimiento del 24,22 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,53 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 5,00 (s a, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,49 (d, J = 0,9 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z: 196,1 (M+H)⁺.

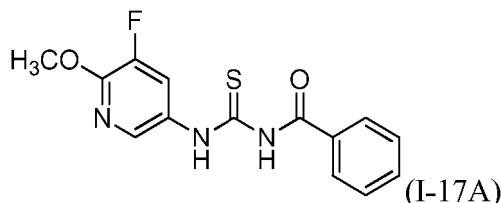
Intermedio I-16:

25 Bromuro de cobre (II) (0,068 g, 0,305 mmol) y nitrito de t-butilo (0,036 ml, 0,305 mmol) se disolvieron en MeCN (0,717 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio I-16B (0,035 g, 0,179 mmol) se disolvió en MeCN (1,076 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-16 (0,030 g, 0,116 mmol, rendimiento del 64,6 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,64 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,62 (d, J = 0,9 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z: 359,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-17 2-bromo-6-fluoro-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridina

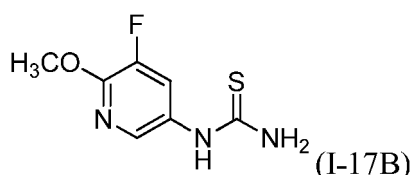


Intermedio I-17A: N-((5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)carbamotioil)benzamida



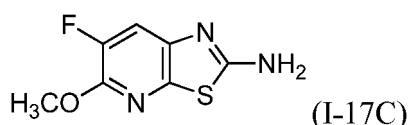
40 A una solución de 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (0,100 g, 0,704 mmol) en acetona (1 ml) se le añadió gota a gota isotiocianato de benzoilo (0,104 ml, 0,774 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-17A (0,215 g, 0,704 mmol, rendimiento del 100 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 12,48 (s a, 1H), 9,12 (s a, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 10,8; 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 4,06 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) m/z: 306,1 (M+H)⁺.

50 Intermedio I-17B: 1-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)tiourea



A una solución del Intermedio I-17A (0,215 g, 0,704 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió gota a gota metóxido
 5 sódico (0,5 M en MeOH) (2,112 ml, 1,056 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente
 durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó
 con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O y el sólido
 se recogió para producir el Intermedio I-17B (0,09 g, 0,447 mmol, rendimiento del 63,5 %) en forma de un sólido de
 color amarillo pálido. LC-MS: método H, TR = 0,81 min, MS (ESI) m/z: 202,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz,
 CLOROFORMO-d) δ 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (s a, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

Intermedio I-17C: 6-fluoro-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

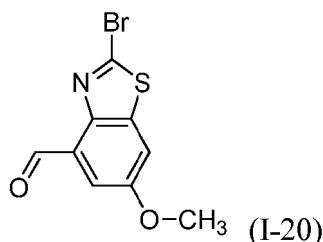


A una solución del Intermedio I-17B (0,078 g, 0,338 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió tribromuro de
 15 benciltrimetilamonio (0,151 g, 0,388 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente
 durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se
 lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión
 reducida. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. usando el Método A para producir el Intermedio I-17C
 20 (0,028 g, 0,141 mmol, rendimiento del 36,3 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz,
 CLOROFORMO-d) δ 7,87 (s a, 2H), 7,59 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H) LC-MS: método H, TR = 0,84 min, MS (ESI)
 m/z: 200,1 (M+H)⁺.

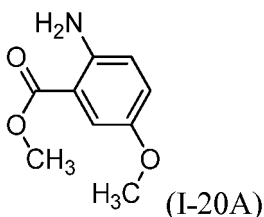
Intermedio I-17:

Bromuro de cobre (II) (0,055 g, 0,247 mmol) y nitrito de t-butilo (0,029 ml, 0,247 mmol) se disolvieron en MeCN
 (0,582 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio I-17C (0,029 g, 0,146 mmol) se disolvió en
 MeCN (0,873 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N,
 30 solución acuosa saturada de NaHCO₃, y después con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al
 vacío para producir el Intermedio I-17 (0,035 g, 0,133 mmol, rendimiento del 91 %). ¹H RMN (400 MHz,
 CLOROFORMO-d) δ 7,86 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H). LCMS: método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z: 263,0
 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-20 2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carbaldehído



Intermedio I-20A: 2-Amino-5-metoxibenzoato de metilo

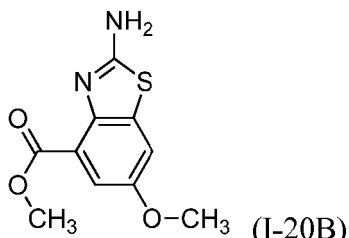


Se disolvió ácido 2-amino-5-metoxibenzoico (250 mg, 1,496 mmol) en MeOH (7478 µl). Se añadió cloruro de tionilo
 (327 µl, 4,49 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al
 vacío. El material en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 1 N, después con agua, y después con salmuera,

se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-20A (190 mg, 1,049 mmol, 70,1 %) en forma de un aceite de color pardo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,38 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 9,0; 3,1 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,43 (s a, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,89 min, MS (ESI) m/z : 182,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

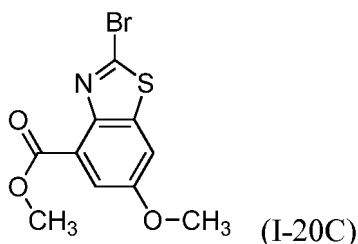
Intermedio I-20B: 2-Amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo



- 10 El Intermedio I-20A (190 mg, 1,049 mmol) se disolvió en MeCN (5243 μl). Se añadió tiocianato de amonio (120 mg, 1,573 mmol), seguido de tribromuro de benciltrimetilamonio (409 mg, 1,049 mmol). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio I-20B (100 mg, 0,42 mmol, 40 %) en forma de un sólido de color pardo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,89 (s a, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,88 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,82 min, MS (ESI) m/z : 239,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Intermedio I-20C: 2-Bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo

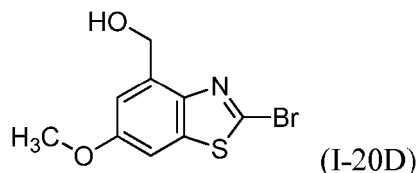


25

Bromuro de cobre (II) (159 mg, 0,713 mmol) y nitrito de t-butilo (85 μl , 0,713 mmol) se disolvieron en MeCN (1679 μl) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio I-20B (100 mg, 0,420 mmol) se disolvió en MeCN (2518 μl) y se añadió la solución de cobre. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-20C (100,6 mg, 0,333 mmol, 79 %) en forma de un sólido de color rojo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,68 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,93 (s, 3H); LC-MS: Método H, El compuesto no se ionizó.

30

Intermedio I-20D: (2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)metanol



35

El Intermedio I-20C (93,5 mg, 0,309 mmol) se disolvió en tolueno (2063 μl) y THF (1032 μl) y se enfrió a -78°C . Se añadió DIBAL-H (681 μl , 0,681 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con HCl 1 N (1 ml), se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio I-20D (28,1 mg, 0,103 mmol, 33 %) en forma de un sólido de color blanquecino: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,17 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,00 (t, J = 6,5 Hz, 1H); LC-MS: Método H, TR = 1,06 min, MS (ESI) m/z : 274/276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

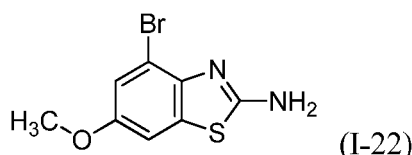
Intermedio I-20:

45

El Intermedio I-20D (188,8 mg, 0,689 mmol) se disolvió en CHCl_3 (4591 μl). Se añadió dióxido de manganeso (359 mg,

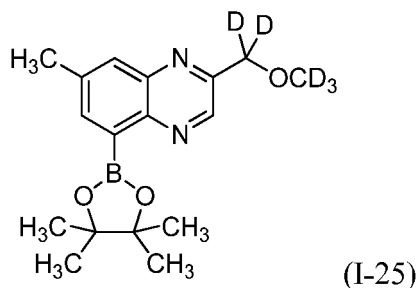
4,13 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 24 horas. Se añadió más cantidad de dióxido de manganeso (359 mg, 4,13 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de 17 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio I-20 (136,3 mg, 0,501 mmol, 72,7 %) en forma de un sólido de color blanco: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 10,90-10,84 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 3,93 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z : 272/274 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO I-22 4-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina

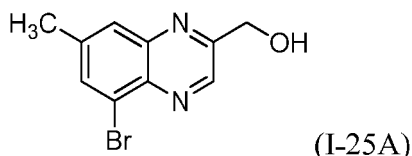


Se disolvió 2-bromo-4-metoxianilina (10 g, 49,5 mmol) en MeCN (247 ml). Se añadió tiocianato de amonio (5,65 g, 74,2 mmol), seguido de tribromuro de benciltrimetilamonio (19,3 g, 49,5 mmol). Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado y el sólido resultante se recogió por filtración por succión. El sólido se lavó con agua para dar el Intermedio I-22 (10,75 g, 41,5 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color pardo claro: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H); LC-MS: Método H, TR = 0,70 min, MS (ESI) m/z : 259/261 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO I-25 2-(metoximetil)-7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina, D_5

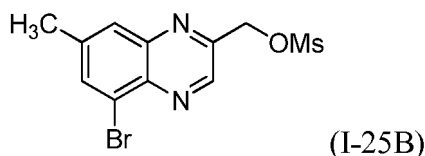


Intermedio I-25A: (5-bromo-7-metilquinoxalin-2-il)metanol



Se disolvieron NaBH_4 (135 mg, 3,56 mmol) y cloruro de calcio (197 mg, 1,779 mmol) en THF (5270 μl). Se añadió gota a gota una solución del Intermedio I-15B (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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para producir el Intermedio I-25A (0,263 g, 1,04 mmol, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (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). LCMS: método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z : 253,1 (M+H) $^+$.

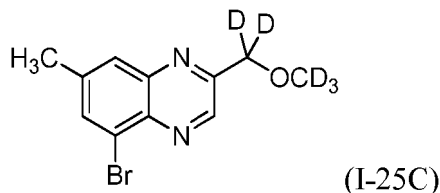
Intermedio I-25B: metanosulfonato de (5-bromo-7-metilquinoxalin-2-il)metilo



El Intermedio I-25A (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_3 saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-25B (0,343 g, 1,04 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color

naranja. El material se usó en bruto en la siguiente etapa. *LC-MS*: método H, TR = 1,00 min, MS (ESI) *m/z*: 331,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-25C: 5-bromo-2-(metoximetil)-7-metilquinoxalina, d₅

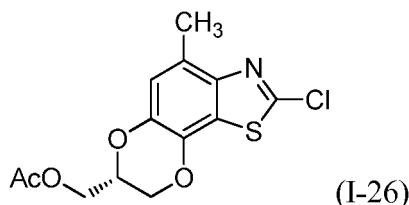


Se preparó CD₃ONa disolviendo metal sodio (60 mg, 2,500 mmol) en CD₃OD (0,405 ml, 10 mmol) durante 30 minutos. El Intermedio I-25B (207 mg, 0,625 mmol) se disolvió en THF (12 ml). Se añadió CD₃ONa (71,3 mg, 1,250 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío para eliminar 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-25C (0,118 g, 0,432 mmol, rendimiento del 69 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,01 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H). *LC-MS*: método H, TR = 0,90 min, MS (ESI) *m/z*: 272,1 (M+H)⁺.

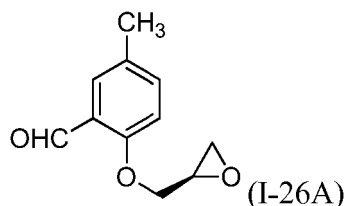
Intermedio I-25:

El Intermedio I-25C (117,6 mg, 0,432 mmol), bis(pinacolato)diboro (165 mg, 0,648 mmol) y acetato potásico (106 mg, 1,080 mmol) se disolvieron en dioxano (4321 µl) y se desgasificaron durante 5 minutos burbujando con argón. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (28,2 mg, 0,035 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y se filtró. La mezcla de reacción se extrajo adicionalmente dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el Intermedio I-25 (0,097 g, 0,302 mmol, rendimiento del 70 %). *LC-MS*: método H, TR = 0,75 min, MS (ESI) *m/z*: 238,2 (M+H)⁺. Se observó la masa del ácido borónico en la LC/MS.

INTERMEDIO I-26 acetato de (R)-(2-cloro-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxmo[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

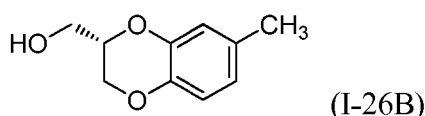


Intermedio I-26A: (R)-5-metil-2-(oxiran-2-ilmetoxi)benzaldehído



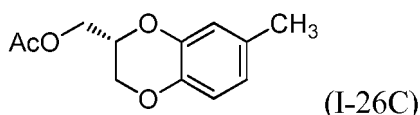
A una solución de 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (5 g, 36,7 mmol) en DMF (80 ml) se le añadieron 3-nitrobencenosulfonato de (R)-oxiran-2-ilmetilo (10,47 g, 40,4 mmol) y CS₂CO₃ (35,9 g, 110 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS indicó que la mezcla de reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexanos durante 40 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el Intermedio I-26A (7 g, 36,4 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,50 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 8,6, 2,4, 0,7 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 11,1; 3,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 11,1; 5,6 Hz, 1H), 3,40 (ddt, *J* = 5,6, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 2,94 (dd, *J* = 4,7; 4,1 Hz, 1H), 2,80 (dd, *J* = 4,8; 2,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H); *LC-MS*: método C, TR = 1,59 min, MS (ESI) *m/z*: 193,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-26B: (S)-(7-metil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metanol



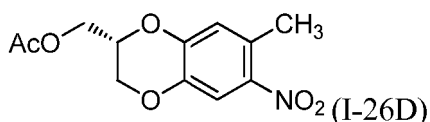
A una solución agitada del Intermedio I-26A (7 g, 36,4 mmol) en diclorometano (100 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadió mCPBA (12,36 g, 53,7 mmol). A continuación, se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2,81 ml, 36,4 mmol) en diclorometano (10 ml). El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Los análisis por TLC y LCMS no indicaron material de partida restante. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, seguido de tiosulfito sódico al 10 % (20,0 ml), y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secaron con sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en MeOH (100 ml) y se añadió K₂CO₃ (15,10 g, 109 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexanos durante 40 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio I-26B (4,65 g, 25,8 mmol, rendimiento del 70,9 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,96-3,76 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,55 min, MS (ESI) m/z: 209,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-26C: acetato de (R)-(7-metil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metilo



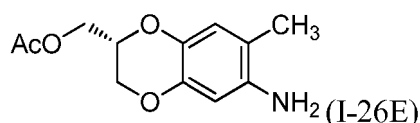
A una solución del Intermedio I-26B (4,6 g, 25,5 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió TEA (8,89 ml, 63,8 mmol) seguido de cloruro de acetilo en DCM (31,9 ml, 31,9 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio I-26C (5,3 g, 23,85 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,68-6,61 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 5,1, 4,4 Hz, 2H), 4,25 (dd, J = 11,3; 2,3 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,4; 6,8 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,92 min, MS (ESI) m/z: 245,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-26D: acetato de (R)-(7-metil-6-nitro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metilo



A una solución del Intermedio I-26C (4,15 g, 18,67 mmol) en ácido acético (40 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (4,36 ml, 93 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y después a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por TLC (tinción de PMA) indicó que la reacción se había completado. Se interrumpió con agua enfriada con hielo. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (3 x) y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio I-26D (4,6 g, 17,21 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,71 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 3H), 4,09 (dd, J = 11,9; 7,0 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 0,4 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,90 min, MS (ESI) m/z: 290,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-26E: acetato de (R)-(6-amino-7-metil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metilo

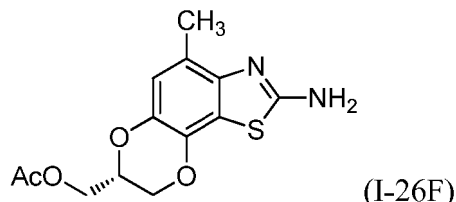


A una solución del Intermedio I-26D (5,3 g, 19,83 mmol) en MeOH (80 ml) y THF (80 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadieron cloruro de amonio (16,97 g, 317 mmol) y polvo de cinc (10,37 g, 159 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1,0 h. El MeOH y el THF se eliminaron al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. La mezcla se filtró a través de una capa de celite húmedo para eliminar el material insoluble. El filtrado se recogió, y la capa orgánica se lavó con

salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio I-26E (4,7 g, 19,81 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 6,63 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,38-4,20 (m, 4H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,35 (s a, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z : 238,0 (M+H) $^+$.

5

Intermedio I-26F: acetato de (R)-(2-amino-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



- 10 Al Intermedio I-26E (4,7 g, 19,81 mmol) disuelto en acetonitrilo (120 ml) se le añadió tiocianato de amonio (2,262 g, 29,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota (5 min) tribromuro de benciltrimetilamonio (8,11 g, 20,80 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con EtOAc/THF/bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se eliminó por filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después
- 15 de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio I-26F (5,8 g, 19,71 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 6,73 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,47-4,28 (m, 4H), 4,14 (dd, J = 11,3; 6,9 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,46 min, MS (ESI) m/z : 295,0 (M+H) $^+$.

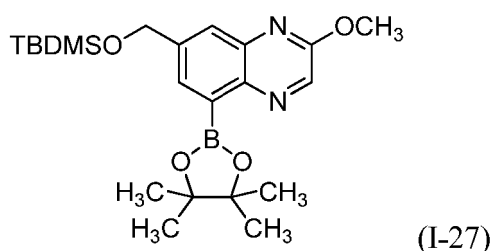
20 Intermedio I-26:

A una suspensión del Intermedio I-26F (5,8 g, 19,71 mmol) en acetonitrilo seco (80 ml) se le añadió cloruro de cobre (II) (4,5 g, 33,5 mmol) seguido de nitrito de *tert*-butilo (4,56 ml, 34,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El acetonitrilo

25 se eliminó al vacío, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2 x), bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó con una columna ISCO de 220 g eluyendo con EtOAc del 0 % al 70 % en hexanos durante 60 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para producir el Intermedio I-26 (3,9 g, 12,43 mmol, rendimiento del 63,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 6,89 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,55-4,28 (m, 4H), 4,18 (dd, J = 11,4; 7,0 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,18 min, MS (ESI) m/z : 314,0 (M+H) $^+$.

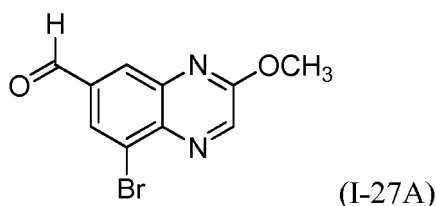
30

INTERMEDIO I-27 7-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina



35

Intermedio I-27A: 8-bromo-3-metoxiquinoxalin-6-carbaldehído



40

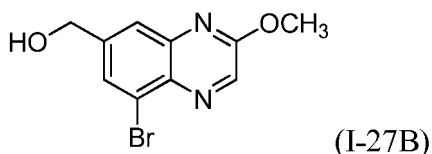
A una solución del Intermedio I-9A (1 g, 3,95 mmol) en CCl_4 (20 ml) se le añadieron NBS (1,547 g, 8,69 mmol) y peróxido benzoico (0,115 g, 0,474 mmol). La mezcla se calentó a reflujo (baño de aceite a 95 °C) durante 3 h. Los análisis por TLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para dar un sólido de color amarillo. La muestra en bruto se disolvió en THF (10 ml)

45 y se añadió nitrato de plata (6,71 g, 39,5 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a 95 °C durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 60

ml de agua. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó 3 veces con CHCl_3 . El filtrado combinado se extrajo con CHCl_3 y la capa orgánica se combinó, se lavó con NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar el Intermedio I-27A (1 g, 3,74 mmol, rendimiento del 95 %). La muestra en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS; método C, TR = 1,84 min, MS (ESI) m/z : 267 y 269 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5

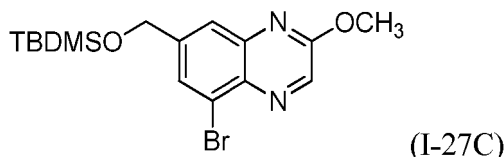
Intermedio I-27B: (8-bromo-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol



- 10 El Intermedio I-27A (1,055 g, 3,95 mmol) suspendido en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) se trató con NaBH_4 (0,149 g, 3,95 mmol) a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se convirtió en una solución transparente. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadió NH_4Cl saturado para interrumpir la reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó con una columna ISCO
- 15 de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio I-27B (380 mg, 1,412 mmol, rendimiento del 35,7 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,54 (s, 1H), 8,01-7,77 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,13 (s, 3H). LC-MS; método C, TR = 1,64 min, MS (ESI) (m/z) 269 y 271 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio I-27C: 5-bromo-7-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-2-metoxiquinoxalina

20

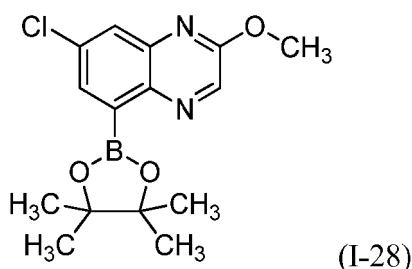


- A una solución agitada del Intermedio I-27B (380 mg, 1,412 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (319 mg, 2,118 mmol) e imidazol (173 mg, 2,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h.
- 25 Los análisis por TLC y LCMS indicaron una reacción limpia. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y 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 40 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 15 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio I-27C (480 mg, 1,252 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS; método C, TR = 2,74 min, MS (ESI) (m/z) 383 y 385 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- 30

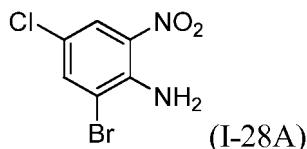
Intermedio I-27:

- Una mezcla del Intermedio I-27C (100 mg, 0,261 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (99 mg, 0,391 mmol), acetato potásico (64,0 mg, 0,652 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó con argón durante 5 min, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (10,65 mg, 0,013 mmol). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó en el reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. El análisis por LCMS indicó una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico.
- 40 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 de EtOAc del 5 % al 75 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el Intermedio I-27 (105 mg, 0,244 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido pálido.
- 45 ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,39 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (dt, J = 2,0; 1,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 1,45 (s, 12H), 1,00 (s, 9H), 0,16 (s, 6H). LC-MS; método C, TR = 2,73 min, MS (ESI) (m/z) 349 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ácido borónico).

INTERMEDIO I-28 7-cloro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina

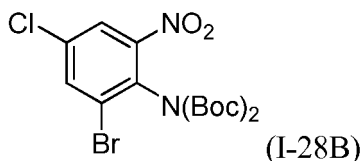


Intermedio I-28A: 2-bromo-4-cloro-6-nitroanilina



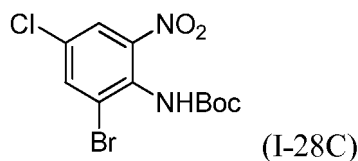
Una solución de 4-cloro-2-nitroanilina (10 g, 57,9 mmol) en ácido acético (50 ml) se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió bromo (3,28 ml, 63,7 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se vertió en agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró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

Intermedio I-28B: N-(2-bromo-4-cloro-6-nitrofenil)-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de *tert*-butilo



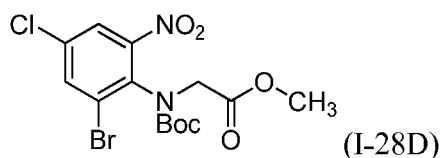
En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, El Intermedio I-28A (5 g, 19,88 mmol) se disolvió en THF (30 ml). Se añadió DMAP (0,243 g, 1,988 mmol), seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (11,54 ml, 49,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 %/Hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,2 g, 18,1 mmol, 91 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,42 (s, 18H); LC-MS: método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z: 250,9 y 252,9 (M+H-2Boc)⁺.

Intermedio I-28C: (2-bromo-4-cloro-6-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo



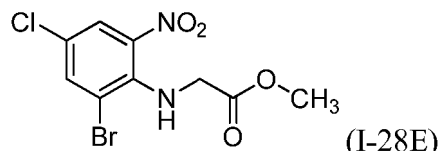
A una solución del Intermedio I-28B (8,2 g, 18,15 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió TFA (2,80 ml, 36,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le añadió NaHCO₃ saturado (acuoso, 30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,32 g, 18,0 mmol, 99 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (s a, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,43 (s a, 9H); LC-MS: método H, TR = 0,82 min, MS (ESI) m/z: 250,9 y 252,9 (M+H-Boc)⁺.

Intermedio I-28D: 2-((2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)amino)acetato de metilo



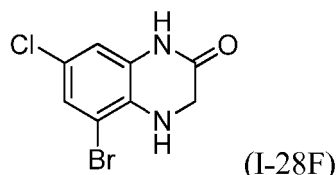
A una solución del Intermedio I-28C (6,32 g, 18,0 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió CS_2CO_3 (14,64 g, 44,9 mmol). Se añadió 2-bromoacetato de metilo (5,50 g, 36,0 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc y 50 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 120 g, eluyendo con EtOAc al 0-50 %/hex) para dar el compuesto del título (7,55 g, 17,8 mmol, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,92-7,81 (m, 2H), 4,58 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); LC-MS: método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z : 366,9 y 368,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-28E: 2-((2-bromo-4-cloro-6-nitrofenil)amino)acetato de metilo, sal TFA



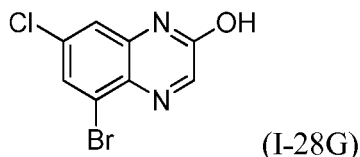
El Intermedio I-28D (5,6 g, 13,22 mmol) se disolvió en DCM (30 ml) y se trató con TFA (10,18 ml, 132 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el disolvente se eliminó y el producto en bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación. LC-MS: método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z : 323,0 y 324,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-28F: 5-bromo-7-cloro-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona



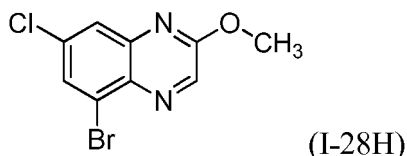
En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, el Intermedio I-28E (6,0 g, 18,55 mmol) se disolvió en MeOH (60 ml) y se añadió HCl concentrado (4,64 ml, 55,6 mmol), seguido de SnCl_2 (14,07 g, 74,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Al día siguiente, después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron otros 2 equivalentes de SnCl_2 a la mezcla de reacción. Después de 2 h a 60 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; el precipitado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de MeOH y se secó para dar un sólido de color blanco en forma del producto deseado. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio y después se repartió entre 150 ml de EtOAc y 30 ml de agua. A continuación, se añadió NaOH 4 M (acuoso) para ajustar el pH a 12. El sólido se filtró en un lecho de celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (acuoso), y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar más cantidad de producto. La combinación del material dio 5-bromo-7-cloro-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona (3,55 g, 13,58 mmol, rendimiento del 73,2 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85-6,66 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,82 (d, J = 2,0 Hz, 2H); LC-MS: método H, TR = 1,02 min, MS (ESI) m/z : 261,0 y 263,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-28G: 5-bromo-7-cloroquinoxalin-2-ol



En un matraz de fondo redondo de 1 l cargado con una barra de agitación, el Intermedio I-28F (3,84 g, 14,7 mmol) se suspendió en MeOH (50 ml) y se añadió H_2O_2 (15,00 ml, 147 mmol, 30 % en agua), seguido de NaOH 4 N (11,01 ml, 44,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se calentó a 60 °C durante 15 minutos. El calentamiento se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadieron otros 5 ml de H_2O_2 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. La mezcla residual se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl 6 N para ajustar el valor del pH a 2-3, seguido de 200 ml de EtOAc. Después de agitar y separar, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente al vacío dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. (2,51 g, 9,70 mmol, 66 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,63 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H); LC-MS: método H, TR = 1,01 min, MS (ESI) m/z : 258,9 y 260,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-28H: 5-bromo-7-cloro-2-metoxiquinoxalina

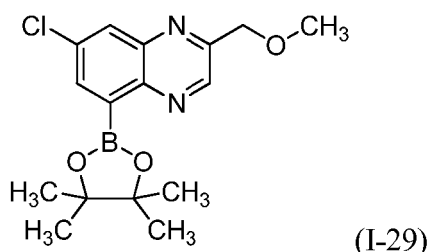


5 En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, el Intermedio I-28G (1,60 g, 6,17 mmol) se suspendió en POCl₃ (10 ml, 107 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El exceso de POCl₃ se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se secó al vacío durante 30 minutos para dar un sólido de color pardo. Este sólido de color pardo se suspendió en MeOH (30 ml) y se añadió K₂CO₃ anhidro (1,704 g, 12,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en 100 ml de EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 80 g, EtOAc al 0-50 %/Hexano) para dar el Intermedio I-28H (1,02 g, 3,73 mmol, rendimiento del 60,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d): δ 8,53 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 4,12 (s, 3H); LC-MS: método J, TR = 0,96 min, MS (ESI) m/z: 273,0 y 275,0 (M+H)⁺.

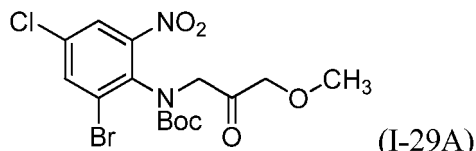
Intermedio I-28:

20 En un recipiente de microondas cargado con una barra de agitación, el Intermedio I-28H (330 mg, 1,207 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (460 mg, 1,810 mmol) y acetato potásico (296 mg, 3,02 mmol) se mezclaron con 1,4-dioxano (10 ml). Después de desgasificar burbujeando N₂ durante 10 minutos, se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (49,3 mg, 0,060 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó por microondas a 120 °C durante 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con la adición de 40 ml de EtOAc y 30 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano en 10 minutos, EtOAc al 100 % durante 10 minutos) para dar el Intermedio I-28 en forma de un sólido de color amarillo. (293 mg, 76 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d): 8,53 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,45 (s, 12H); LC-MS: método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z: 239,1 (M+H-82)⁺.

INTERMEDIO I-29 7-cloro-2-(metoximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina

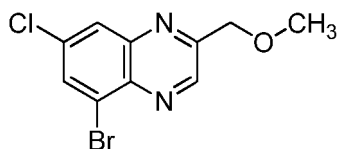


Intermedio I-29A: (2-bromo-4-cloro-6-nitrofenil)(3-metoxi-2-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo



40 Al Intermedio I-28C (2,0 g, 5,69 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se le añadió carbonato de cesio (3,24 g, 9,96 mmol). La solución de color pardo se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición del Intermedio I-2B (1,140 g, 6,83 mmol) en DMF (5,0 ml). La solución de color pardo se volvió amarilla. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla 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 (columna de gel de sílice de 80 g, EtOAc del 0 % al 60 %/hexano durante 18 min) para producir el producto deseado (2,01 g, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d): δ 7,95-7,80 (m, 2H), 4,65 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); LC-MS: método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 383,0 (M+H-54)⁺.

Intermedio I-29B: 5-bromo-7-cloro-2-(metoximetil)quinoxalina



- Al Intermedio I-29A (2,0 g, 4,57 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (11,42 ml, 45,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El análisis por LCMS indicó una reacción limpia. El disolvente se eliminó al vacío y se captó una vez con EtOAc para dar el intermedio desprotegido en forma de un aceite de color amarillo. El intermedio desprotegido se disolvió en THF (40 ml). Se añadió HCl concentrado (acuoso) (1,142 ml, 13,71 mmol), seguido de SnCl₂ (3,47 g, 18,28 mmol). La mezcla se agitó en un baño de aceite a 40 °C durante 4,0 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml)/agua (50 ml).
- La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico saturado, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y el precipitado se eliminó por filtración con una capa de Celite húmedo. La solución 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 40 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de gel de sílice de 80 g) para producir un sólido de color pardo (0,48 g, 36,5 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,07 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,56 (s, 3H); LC-MS: método J, TR = 1,20 min, MS (ESI) *m/z*: 287,1, 289,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-29:

- En un recipiente de microondas cargado con una barra de agitación, el Intermedio I-29B (475 mg, 1,652 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (629 mg, 2,478 mmol) y acetato potásico (405 mg, 4,13 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (10 ml). Después de desgasificar burbujando N₂ durante 10 minutos, se añadió Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (67,5 mg, 0,083 mmol). El vial se cerró herméticamente y se irradió en el microondas a 120 °C durante 60 minutos. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 24 g, EtOAc al 0-100 %/Hexano) para dar el Intermedio I-29 (432 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,07 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,24 (s, 12H); LC-MS: método J, TR = 1,20 min, MS (ESI) *m/z*: 253,0 (M+H-82)⁺.

Intermedio I-30 a Intermedio I-34

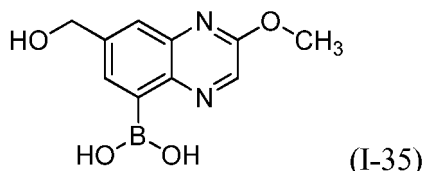
- Del Intermedio I-30 al Intermedio I-34 se sintetizaron siguiendo los procedimientos generales descritos en el Intermedio I-28 y I-29.

Intermedio	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
I-30		237,1 ⁺	1,00/H	
I-31		287,2 ⁺	0,61/J	
I-32		303,2 ⁺	0,73/J	

(continuación)

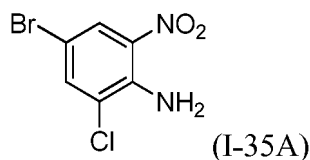
Intermedio	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
I-33		277,1*	0,92/J	
I-34		219,1*	0,86/H	
* (M+H) ⁺ de ácido borónico				

INTERMEDIO I-35 ácido (7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)borónico

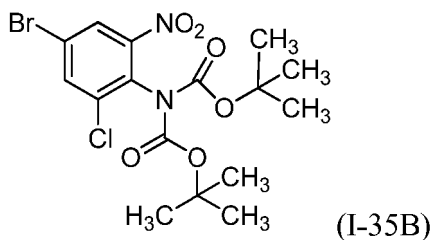


5

Intermedio I-35A: 4-bromo-2-cloro-6-nitroanilina



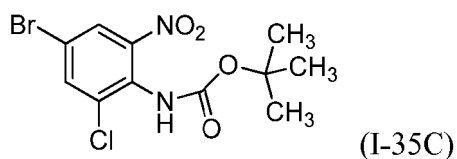
- 10 Una mezcla de 4-bromo-2-nitroanilina (10,82 g, 49,9 mmol) y NCS (8,32 g, 62,3 mmol) en DMF (100 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado de color amarillo se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (11,54 g, 45,9 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,57 (s a, 2H).
- 15

Intermedio I-35B: N-(4-bromo-2-cloro-6-nitrofenil)-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de *tert*-butilo

20

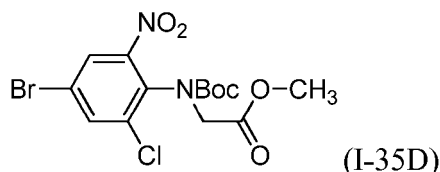
El Intermedio I-35B (11,75 g, 87 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del Intermedio I-35A (7,52 g, 29,9 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28B. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 18H).

- 25 Intermedio I-35C: (4-bromo-2-cloro-6-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo



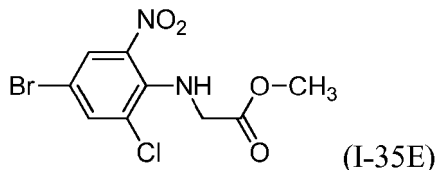
El Intermedio I-35C (5,2 g, 14,8 mmol, 98 %) se preparó en forma de un sólido ceroso de color pardo a partir del Intermedio I-35B (6,8 g, 15,0 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28C. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (s a, H), 1,50 (s, 9H)

Intermedio I-35D: 2-((4-bromo-2-cloro-6-nitrofenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)acetato de metilo



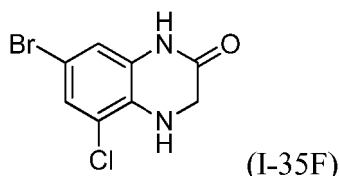
El Intermedio I-35D (5,4 g, 12,8 mmol, 87 %) se preparó en forma de un aceite de color amarillo a partir del Intermedio I-35C (5,2 g, 14,8 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28D. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 4,49 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 3H), 1,37 (s, 9H); LC-MS: método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z : 323,0 y 325,0 ($M+H-100$) $^+$.

Intermedio I-35E: 2-((4-bromo-2-cloro-6-nitrofenil)amino)acetato de metilo



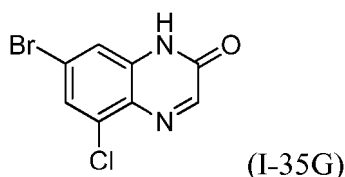
El Intermedio I-35E (4,15 g, 12,8 mmol, 100 %) se preparó en forma de un aceite de color pardo a partir del Intermedio I-35D (5,44 g, 12,8 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28E. LC-MS: método H, TR = 1,0 min, MS (ESI) m/z : 323,1 y 325,0 ($M+H$) $^+$.

Intermedio I-35F: 7-bromo-5-cloro-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona



El Intermedio I-35F (3,02 g, 11,55 mmol, 73 %) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Intermedio I-35E (5,1 g, 15,8 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28F. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,82 (d, J = 1,8 Hz, 2H); LC-MS: método H, TR = 0,84 min, MS (ESI) m/z : 261,0 y 263,0 ($M+H$) $^+$.

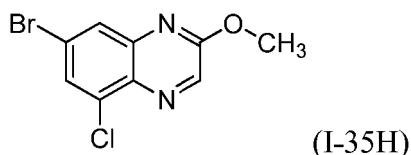
Intermedio I-35G: 7-bromo-5-cloroquinoxalin-2(1H)-ona



El Intermedio I-35G (3,40 g, 13,10 mmol, 70 %) se preparó en forma de un sólido de color blanquecino a partir del Intermedio I-35F (4,85 g, 18,5 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28G. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H); LC-MS: método H, TR = 1,08 min, MS (ESI)

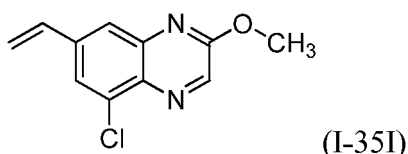
m/z : 259,1 y 261,1 (M+H)⁺.

Intermedio I-35H: 7-bromo-5-cloro-2-metoxiquinoxalina



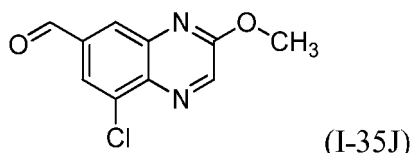
El Intermedio I-35H (2,13 g, 7,79 mmol, 86 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del Intermedio I-35G (2,34 g, 9,02 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28H. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,55 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : 273,1 y 275,1 (M+H)⁺.

Intermedio I-35I: 5-cloro-2-metoxi-7-vinilquinoxalina



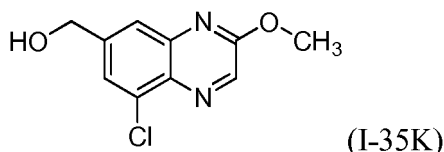
A un vial cargado con una barra de agitación se le añadieron el Intermedio I-35H (0,7 g, 2,56 mmol), viniltrifluoroborato potásico (0,377 g, 2,82 mmol), carbonato de cesio (1,668 g, 5,12 mmol), (s)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftaleno (0,159 g, 0,256 mmol) y diacetoxipaladio (0,029 g, 0,128 mmol). Después de aplicar vacío y rellenar 3 veces con N₂, se añadió DMF (10 ml) y se burbujeó N₂ a través de la solución durante 10 minutos. El recipiente se cerró herméticamente, se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 60 ml de EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/Hexano en 12 minutos, EtOAc al 50-100 %/hexano en 6 minutos, columna de gel de sílice de 40 g) para dar el compuesto del título (470 mg, 2,130 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,51 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 17,5; 10,9 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,02 min, MS (ESI) m/z : 221,1.

Intermedio I-35J: 8-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-carbaldehído



En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, el Intermedio I-35I (470 mg, 2,130 mmol) se disolvió en THF (20 ml)/agua (6 ml) y se trató con peryodato sódico (1367 mg, 6,39 mmol) y tetraóxido de osmio (4 % en peso en agua) (0,271 ml, 0,043 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después la mezcla de reacción se diluyó con la adición de 40 ml de EtOAc y 20 ml de agua. La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ saturado (acuoso, 3 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para dar el compuesto del título (457 mg, 2,053 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,17 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) m/z : 223,2.

Intermedio I-35K: (8-cloro-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol



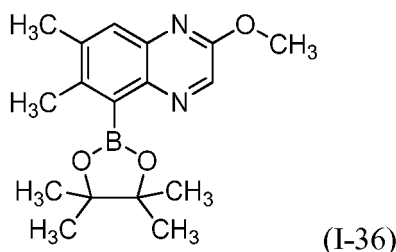
En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, el Intermedio I-35J (421 mg, 1,89 mmol) se disolvió en tolueno (10 ml) y se mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (882 mg, 4,16 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El

residuo se disolvió en 30 ml de EtOAc y 20 ml de agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para dar el compuesto del título (0,415 g, 1,847 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,55 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 1,94 (s a, 1H); LC-MS: método H, TR = 0,75 min, MS (ESI) m/z : 225,2.

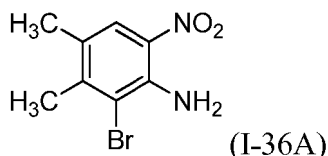
Intermedio I-35:

Se cargaron un tubo de microondas con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (48,9 mg, 0,053 mmol), X-Phos (102 mg, 0,214 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (814 mg, 3,21 mmol) y acetato potásico (315 mg, 3,21 mmol). El tubo se tapó y después se evacuó y se volvió a rellenar 3 veces con argón. El Intermedio I-35K (240 mg, 1,068 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió mediante una jeringa, seguido de aclarado de la mezcla de reacción con N_2 durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g gel de sílice, EtOAc al 0-100 %, después MeOH al 0-10 %/DCM) para dar el Intermedio I-35 (121 mg, 0,517 mmol, rendimiento del 48,4 %) en forma de un sólido de color gris. LC-MS: método H, TR = 0,75 min, MS (ESI) m/z : 235,2.

INTERMEDIO I-36 2-metoxi-6,7-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina

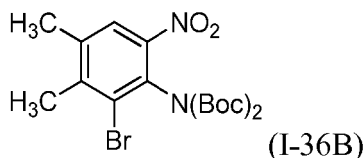


Intermedio I-36A: 2-bromo-3,4-dimetil-6-nitroanilina



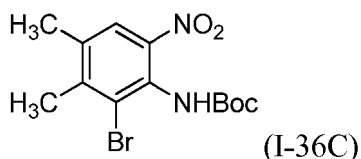
A partir de 4,5-dimetil-2-nitroanilina disponible en el mercado (5,76 g, 34,7 mmol), el Intermedio I-36A se preparó en forma de un sólido de color amarillo (7,78 g, 31,7 g, 114 %) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28A. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,11 (s a, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z : 245,1 y 247,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-36B: N-(2-bromo-3,4-dimetil-6-nitrofenil)-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de *t*-butilo



El Intermedio I-36B (9,2 g, 19,2 mmol, 65,1 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del Intermedio I-36A (7,78 g, 20,66 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28B. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,83 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,41 (s, 18H); LC-MS: método J, TR = 1,03 min, MS (ESI) m/z : 445,1 y 447,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

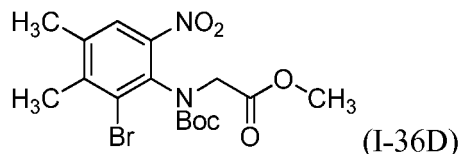
Intermedio I-36C: (2-bromo-3,4-dimetil-6-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo



El Intermedio I-36C (6,6 g, 19,1 mmol, 93 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del Intermedio

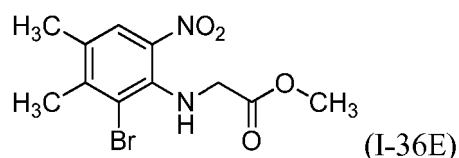
I-36B (9,2 g, 1,30 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,18 (s a, 1H), 7,80 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,50-1,22 (m, 9H); LC-MS: método J, TR = 0,88 min, MS (ESI) m/z : 245,0 y 247,0 ($M+H-100$) $^+$.

5 Intermedio I-36D: 2-((2-bromo-3,4-dimetil-6-nitrofenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)acetato de metilo



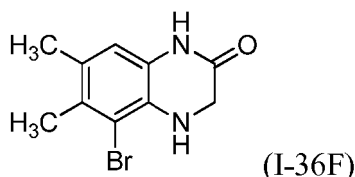
10 El Intermedio I-36D (3,21 g, 7,69 mmol, 87 %) se preparó en forma de un aceite de color naranja a partir del Intermedio I-36C (3,05 g, 8,84 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28D. LC-MS: método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z : 317,0 y 319,1 ($M+H-100$) $^+$.

Intermedio I-36E: 2-((2-bromo-3,4-dimetil-6-nitrofenil)amino)acetato de metilo



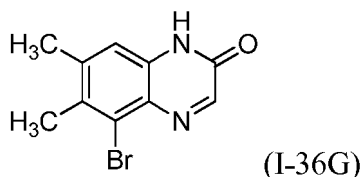
15 El Intermedio I-36E (2,43 g, 7,67 mmol, 100 %) se preparó en forma de un sólido de color pardo a partir del Intermedio I-36D (3,2 g, 7,67 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28E. LC-MS: método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z : 317,0 y 319,0 ($M+H$) $^+$.

20 Intermedio I-36F: 5-bromo-6,7-dimetil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona



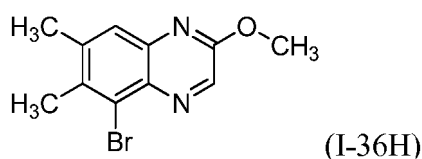
25 El Intermedio I-36F (1,69 g, 6,62 mmol, 86 %) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Intermedio I-36E (2,43 g, 7,67 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28F. LC-MS: método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z : 255,1 y 257,0 ($M+H$) $^+$.

30 Intermedio I-36G: 5-bromo-6,7-dimetilquinoxalin-2(1H)-ona



35 El Intermedio I-36G (1,12 g, 4,43 mmol, 86 %) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Intermedio I-36F (1,26 g, 4,94 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28G. LC-MS: método H, TR = 1,03 min, MS (ESI) m/z : 253,0 y 255,1 ($M+H$) $^+$.

Intermedio I-36H: 5-bromo-2-metoxi-6,7-dimetilquinoxalina



40 El Intermedio I-36H (0,79 g, 2,97 mmol, 67,2 %) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Intermedio I-36G (1,12 g, 4,43 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28H. ^1H RMN (400 MHz,

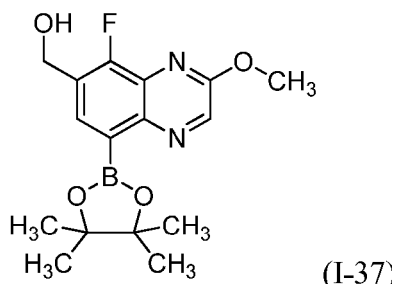
cloroformo-d) δ 8,48 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,53 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) m/z : 267,0 y 268,8 (M+H)⁺.

Intermedio I-36

5

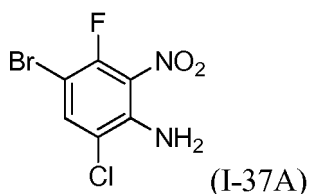
El Intermedio I-36 (0,50 g, 2,14 mmol, 72,5 %) se preparó en forma de un sólido de color pardo a partir del Intermedio I-36H (0,79 g, 2,96 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28I. LC-MS: método H, TR = 0,96 min, MS (ESI) m/z : 232,9 (M+H-82)⁺.

10 INTERMEDIO I-37 2 (5-fluoro-3-metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalin-6-il)metanol



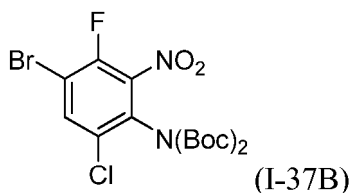
Intermedio I-37A: 4-bromo-6-cloro-3-fluoro-2-nitroanilina

15



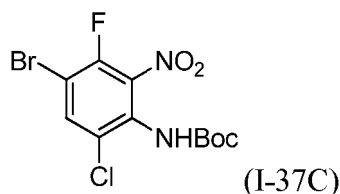
Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina (1,0 g, 4,26 mmol), NCS (0,710 g, 5,32 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de 40 ml de DCM y 30 ml de agua. Después de agitar y separar, la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 2). Después, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron en un evaporador rotatorio y se secaron en una bomba de alto vacío para dar 4-bromo-6-cloro-3-fluoro-2-nitroanilina (1,22 g, 4,53 mmol, rendimiento del 106 %) en forma de un aceite de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,64 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,02 (s a, 2H); ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -109,56 (s, 1F)

Intermedio I-37B: N-(4-bromo-6-cloro-3-fluoro-2-nitrofenil)-N-[(*terc*-butoxi)carbonil]carbamato de *t*-butilo



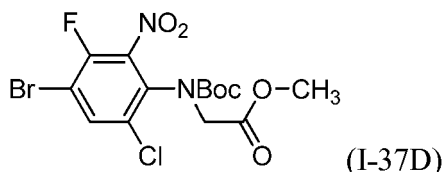
El Intermedio I-37A (1,22 g, 4,53 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se mezcló con dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,976 g, 9,06 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió DMAP (0,055 g, 0,453 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, al día siguiente, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para purificación (columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de EtOAc al 0-50 %/Hexano) para dar el compuesto del título (1,141 g, 2,429 mmol, rendimiento del 53,7 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,86 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,43 (s, 18H); ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -114,28 (s, 1F).

Intermedio I-37C: (4-bromo-6-cloro-3-fluoro-2-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo



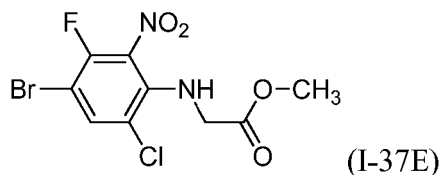
El Intermedio I-37C (0,85 g, 2,3 mmol, 95 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del Intermedio I-37B (9,2 g, 1,30 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28C. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,82 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,61 (s a, 1H), 1,50 (s, 9H); ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -112,58 (s a, 1F).

Intermedio I-37D: 2-((4-bromo-6-cloro-3-fluoro-2-nitrofenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)acetato de metilo



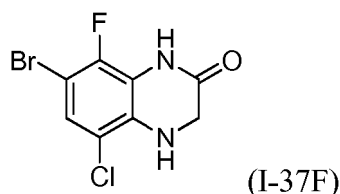
El Intermedio I-37D (0,68 g, 1,55 mmol, 68 %) se preparó en forma de un aceite incoloro a partir del Intermedio I-37C (0,85 g, 2,30 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28D. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,85 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -114,08 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 1,05 min, MS (ESI) m/z : 341,1 y 343,0 (M+H) $^+$.

Intermedio I-37E: 2-((4-bromo-6-cloro-3-fluoro-2-nitrofenil)amino)acetato de metilo



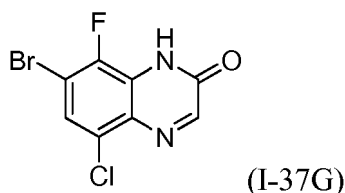
El Intermedio I-37E (0,53 g, 1,55 mmol, 100 %) se preparó en forma de un aceite de color pardo a partir del Intermedio I-37D (0,68 g, 1,55 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28E. LC-MS: método H, TR = 1,01 min, MS (ESI) m/z : 341,1 y 343,0 (M+H) $^+$.

Intermedio I-37F: 7-bromo-5-cloro-8-fluoro-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona



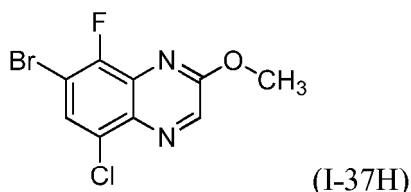
El Intermedio I-37F (0,34 g, 1,22 mmol, 79 %) se preparó en forma de un aceite de color amarillo a partir del Intermedio I-37E (0,53 g, 1,55 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28F. ^1H RMN (400 MHz, Acetona) δ 9,51 (s a, 1H), 7,17 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,72 (s a, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, Acetona) δ 47,90 (s a, 1F); LC-MS: método I, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z : 279,0 y 281,1 (M+H) $^+$.

Intermedio I-37G: 7-bromo-5-cloro-8-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona



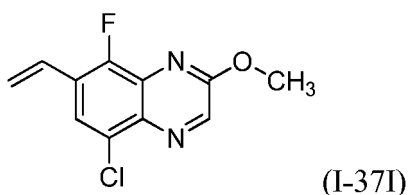
El Intermedio I-37G (0,31 g, 1,10 mmol, 90 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del Intermedio I-37F (0,34 g, 1,22 mmol) mediante el mismo procedimiento que en el Intermedio I-28G. LC-MS: método H, TR = 0,77 min, MS (ESI) m/z : 277,0 y 279,0 (M+H) $^+$.

Intermedio I-37H: 7-bromo-5-cloro-8-fluoro-2-metoxiquinoxalina



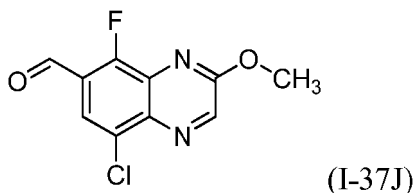
El Intermedio I-37G (306 mg, 1,103 mmol) se trató con POCl_3 (3 ml, 32,2 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el POCl_3 extra se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se secó sobre HVAC durante 1 hora. Después, el material se disolvió en MeOH anhidro (10 ml) y se añadió K_2CO_3 (517 mg, 3,74 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte del MeOH se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en 30 ml de EtOAc y 15 ml de H_2O . Después de la separación, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (40 g de gel de sílice, gradiente de EtOAc al 0-100 %/Hexano). La eliminación del disolvente dio 7-bromo-5-cloro-8-fluoro-2-metoxiquinoxalina (85 mg, 0,292 mmol, rendimiento del 26,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,60 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -119,01 (s, 1F); LC-MS: método H, TR = 1,05 min, MS (ESI) m/z : 291,0 y 293,1 (M+H) $^+$.

Intermedio I-37I: 5-cloro-8-fluoro-2-metoxi-7-vinilquinoxalina



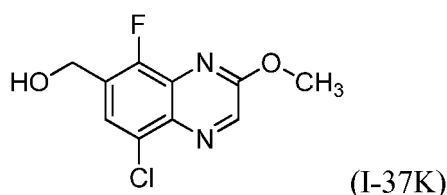
A un vial cargado con una barra de agitación se le añadieron el Intermedio I-37H (83 mg, 0,285 mmol), trifluoro(vinil)borato potásico (36,2 mg, 0,270 mmol), carbonato de cesio (186 mg, 0,569 mmol), (s)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (35,5 mg, 0,057 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,39 mg, 0,028 mmol). Después de aplicar vacío y rellenar 3 veces con N_2 , se añadió DMF (1,0 ml) y la mezcla se desgasificó burbujeando N_2 durante 10 minutos. El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después calentó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de 20 ml de EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. La eliminación el disolvente dio el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/Hexano en 10 minutos). La eliminación el disolvente dio 5-cloro-8-fluoro-2-metoxi-7-vinilquinoxalina (43 mg, 0,180 mmol, rendimiento del 63,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,05 min, MS (ESI) m/z : 239,0 (M+H) $^+$.

Intermedio I-37J: 8-cloro-5-fluoro-3-metoxiquinoxalin-6-carbaldehído



El Intermedio I-37I (43 mg, 0,180 mmol) se disolvió en THF (3 ml)/agua (1 ml). Se añadió peryodato sódico (116 mg, 0,541 mmol), seguido de tetraóxido de osmio (0,023 ml, 3,60 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de 30 ml de EtOAc y 20 ml de agua. Después de la separación, la fase orgánica se lavó 3 veces con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (acuoso), y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. La concentración en un evaporador rotatorio dio 8-cloro-5-fluoro-3-metoxiquinoxalin-6-carbaldehído (32 mg, 0,133 mmol, rendimiento del 73,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,58 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 0,90 min, MS (ESI) m/z : 241,0 (M+H) $^+$.

Intermedio I-37K: (8-cloro-5-fluoro-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol

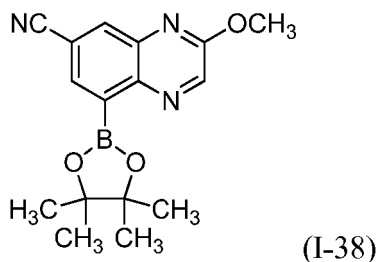


el Intermedio I-37J (32 mg, 0,133 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml) y se mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (62,0 mg, 0,293 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en 20 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con salmuera, se pasó por Na₂SO₄ y se concentró en un evaporador rotatorio para dar (8-cloro-5-fluoro-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol (26 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,58 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 1H); LC-MS: método H, TR = 0,75 min, MS (ESI) *m/z*: 243,0 (M+H)⁺.

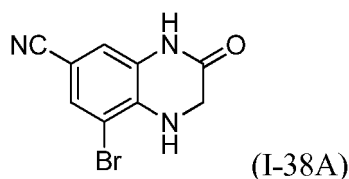
Intermedio I-37:

En un tubo para microondas se cargaron Pd₂(dba)₃ (4,91 mg, 5,36 μmol), XFos (10,22 mg, 0,021 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (82 mg, 0,321 mmol) y acetato potásico (31,5 mg, 0,321 mmol). El tubo para microondas se tapó, se evacuó y se rellenó con argón (esta secuencia se realizó dos veces). El Intermedio I-37J (26 mg, 0,107 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió mediante una jeringa, seguido de aclarado de la mezcla de reacción con N₂ durante 10 minutos. El tubo para microondas se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se retiró. El material en bruto Intermedio I-37 se usó sin purificación en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 0,65 min, MS (ESI) *m/z*: 253,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-38 3-metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalin-6-carbonitrilo

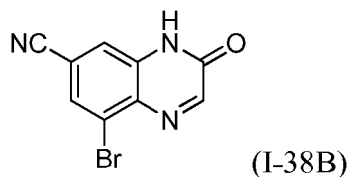


Intermedio I-38A: 8-bromo-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-carbonitrilo



El Intermedio I-38A se sintetizó a partir de 4-amino-3-nitrobenzonitrilo mediante la ruta descrita para el Intermedio I-28. LC-MS: método I, TR = 0,94 min, MS (ESI) *m/z*: 252,0 y 253,9 (M+H)⁺.

Intermedio I-38B: 8-bromo-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-6-carbonitrilo



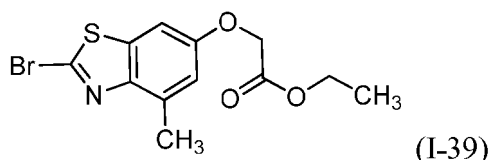
En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, el Intermedio I-38A (394 mg, 1,563 mmol) se suspendió en DMF (10 ml) y se añadió dióxido de manganeso (1359 mg, 15,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. El análisis por LCMS mostró material de partida restante. Se añadieron otros 10 equivalentes de dióxido de manganeso (1359 mg, 15,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el sólido se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y se secó en un HVAC para dar el compuesto del título (100 mg, 0,400 mmol, rendimiento del 25,6 %) en forma de un sólido de

color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H); LC-MS: método A, TR = 2,42 min, MS (ESI) m/z : 248,0 y 250,0 ($M+H$) $^+$.

Intermedio I-38:

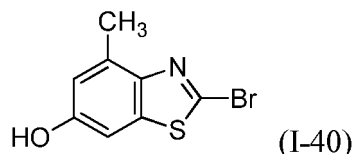
El Intermedio I-38 se sintetizó en dos etapas a partir del Intermedio I-38B mediante la ruta descrita en el Intermedio I-28. LC-MS: método A, TR = 0,97 min, MS (ESI) m/z : 230,1 ($M+H$) $^+$ de ácido borónico.

INTERMEDIO I-39 2-((2-Bromo-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de etilo



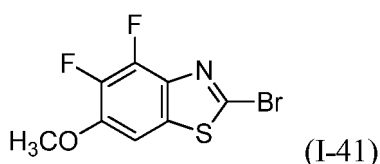
El Intermedio I-39 se preparó a partir del Intermedio I-40 siguiendo el procedimiento descrito en I-49. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,29 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H; LC-MS: método H, TR = 1,37 min, MS (ESI) m/z : 330,0 y 332,0.

INTERMEDIO I-40 2-bromo-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol

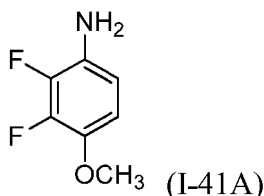


El Intermedio I-3 (100 mg, 0,387 mmol) se solvató en DCM (3,87 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente gota a gota tribromuro de boro (1,0 M en Hexanos) (0,415 ml, 0,415 mmol). Después de 1 h de agitación, la mezcla de reacción se dejó descongelar a temperatura ambiente. Cuando alcanzó la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó con NH_4Cl saturado. La mezcla resultante se extrajo dos veces con DCM y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-30 %/Hexanos, 18 min. Producto al 18 %) para dar el Intermedio I-40 limpio (54 mg, 0,221 mmol, rendimiento del 57,1 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) m/z : 244,0, 246,0 ($M+H$) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,57 (s, 1H).

INTERMEDIO I-41 2-bromo-4,5-difluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol

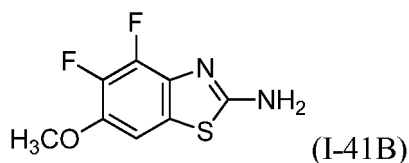


Intermedio I-41A: 2,3-difluoro-4-metoxianilina



Se añadió Pd/C de calidad Degussa (1,125 g, 1,058 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado previamente con argón. El Pd se humedeció cuidadosamente con unos mililitros de MeOH antes de que se añadiera la cantidad total de disolvente (42,3 ml). El espacio de cabeza del matraz se evacuó hasta que el disolvente comenzó a burbujear ligeramente y después se rellenó 3 veces con N_2 . Se añadió 2,3-difluoro-1-metoxi-4-nitrobenzoceno (2,0 g, 10,58 mmol) a la suspensión de color negro y se acopló un globo de gas H_2 . La mezcla heterogénea se roció con H_2 durante 30 min, antes de dejarse en agitación en una atmósfera de H_2 durante 4 h más. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre celite para eliminar el Pd/C. El celite se aclaró con EtOAc, y el filtrado se concentró para proporcionar el Intermedio I-41A (1,63 g, 10,24 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color púrpura. LC-MS: Método H, TR = 0,83 min, MS (ESI) m/z : 160,1 ($M+H$) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 6,59 (td, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,49-6,43 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (s, 2H).

Intermedio I-41B: 4,5-difluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina

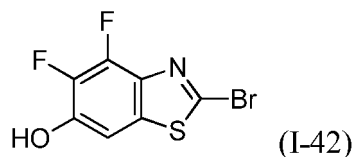


A una solución del Intermedio I-41A (1,63 g, 10,24 mmol) en acetonitrilo (51,2 ml) se le añadió tiocianato de amonio (1,014 g, 13,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de tribromuro de benciltrimetilamonio (4,39 g, 11,27 mmol). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró y se retomó en DCM. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, se concentró y se purificó por ISCO (120 g, EtOAc al 0-100 %/Hexanos, 16 min. Producto del 55 %-100 %) para proporcionar el Intermedio I-41B (398 mg, 1,843 mmol, rendimiento del 18 %). LC-MS: Método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z: 217,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,96 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 5,19 (s a, 2H), 3,92 (s, 3H).

Intermedio I-41:

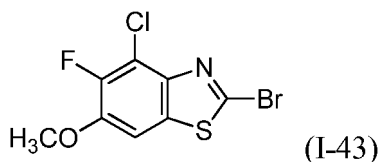
A una solución de bromuro de cobre (II) (289 mg, 1,295 mmol) y el Intermedio I-41B (280 mg, 1,295 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió nitrito de t-butilo (0,222 ml, 1,684 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (EtOAc al 0-20 %/Hex, 19 min, cartucho de gel de sílice de 40 g. Producto del 12 % al 20 %) para proporcionar el Intermedio I-41 (271 mg, 0,968 mmol, rendimiento del 74,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z: 280,1, 282,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,11 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

INTERMEDIO I-42 2-bromo-4,5-difluorobenzo[d]tiazol-6-ol

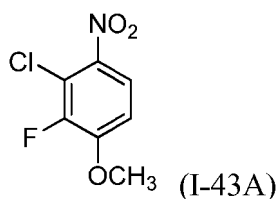


Una solución del Intermedio I-41 (220 mg, 0,785 mmol) solvatado en DCM (20 ml) se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de BBr₃ (1,0 M hexanos) (1,571 ml, 1,571 mmol). Después de 5 min, la mezcla se dejó descongelar a temperatura ambiente. Después de 18 h más, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M (20,0 ml) y se agitó vigorosamente durante 20 min para escindir completamente el complejo de boronato. La mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el Intermedio I-42 (208 mg, 0,785 mmol, rendimiento del 100 %) que se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z: 266,0, 268,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,24 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H).

INTERMEDIO I-43 2-bromo-4-cloro-5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol



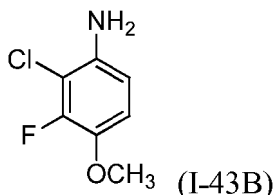
Intermedio I-43A: 2-cloro-3-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenzono



A una solución a 0 °C de 1-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno (1,606 g, 10 mmol) en ácido acético (5,00 ml) se le añadió ácido nítrico fumante (0,933 ml, 20,00 mmol) seguido de la adición gota a gota de ácido sulfúrico (2,132 ml, 40,0 mmol).

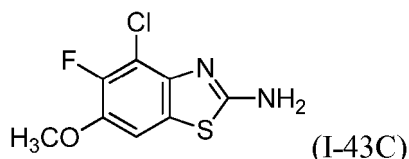
Después de 30 min, la mezcla de reacción se vertió en agua y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó 2 veces con NaHCO₃ saturado, seguido de un lavado final con salmuera. Después, la solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por ISCO (120 g, EtOAc al 10-50 %/Hexanos, 25 min. El regioisómero deseado eluyó en segundo lugar) proporcionando el Intermedio I-43A (1,10 g, 5,35 mmol, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z: No se observó ionización (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,89 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 9,4; 7,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H). La regioquímica se confirmó a través del análisis por RMN de ambos productos regioisoméricos.

10 Intermedio I-43B: 2-cloro-3-fluoro-4-metoxianilina



15 A una solución del Intermedio I-43A (1,10 g, 5,35 mmol) en MeOH (26,7 ml, 0,2 M) se le añadieron NH₄Cl (5,72 g, 107 mmol) y polvo de cinc (3,50 g, 53,5 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de 14 h, el disolvente de MeOH se eliminó al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc y bicarbonato sódico saturado (0,2 M de cada), se agitó vigorosamente durante 1 h y después se filtró sobre celite. Después, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el Intermedio I-43B (710 mg, 4,04 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro. Este material se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 0,95 min, MS (ESI) m/z: 176,1, 178,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,76 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 9,0; 2,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

25 Intermedio I-43C: 4-cloro-5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina

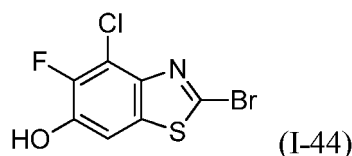


30 A una solución del Intermedio I-43B (820 mg, 3,74 mmol) en acetonitrilo (18,700 ml) se le añadió tiocianato de amonio (370 mg, 4,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se añadió tribromuro de benciltrimetilamonio (1457 mg, 3,74 mmol). La mezcla heterogénea resultante se agitó vigorosamente durante una noche. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró y se retomó en 30 ml de NaHCO₃ saturado. Esta suspensión se agitó vigorosamente y después se filtró. El sólido recogido se lavó con agua y se transfirió a un nuevo matraz usando acetona. Esta solución se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio I-43C (863 mg, 3,67 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 0,95 min, MS (ESI) m/z: 233,1, 235,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).

Intermedio I-43:

40 A una solución de bromuro de cobre (II) (835 mg, 3,74 mmol) y el Intermedio I-43C (870 mg, 3,74 mmol) en acetonitrilo (18,700 ml) se le añadió nitrito de t-butilo (0,642 ml, 4,86 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M seguido de K₂HPO₄ 1 M, y después salmuera. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (EtOAc al 0-20 %/Hex durante 30 min, cartucho de gel de sílice de 120 g, producto al 10 %) para proporcionar el Intermedio I-43 (723 mg, 2,267 mmol, rendimiento del 60,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z: 295,9, 297,9, 299,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

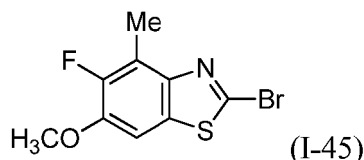
INTERMEDIO I-44 2-bromo-4-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-ol



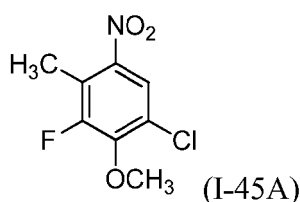
50

A una solución del Intermedio I-43 (72 mg, 0,243 mmol) en tolueno (2428 μ l) se le añadió AlCl_3 (97 mg, 0,728 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 2 h, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y la mezcla resultante se diluyó con HCl 1 M seguido de EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar el Intermedio I-44 (38 mg, 0,135 mmol, rendimiento del 55,4 %) en forma de un sólido de color pardo. El material aislado se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) m/z: 281,9, 284,0, 285,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H).

INTERMEDIO I-45 2-bromo-5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol

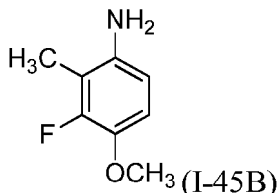


Intermedio I-45A: 1-cloro-3-fluoro-2-metoxi-4-metil-5-nitrobenzenceno



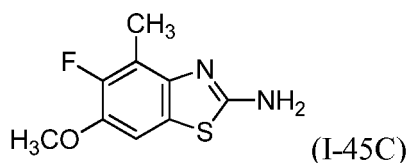
Una solución de 1-cloro-3-fluoro-2-metoxi-4-metilbenzenceno (1 g, 5,73 mmol) en ácido acético (2,86 ml) se enfrió a 0 °C. A esta solución fría se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (0,535 ml, 11,45 mmol) seguido de ácido sulfúrico (1,221 ml, 22,91 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con K_2HPO_4 1 M y después se concentró al vacío para dar el Intermedio I-45A (1,26 g, 5,16 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite de color naranja oscuro. Este material se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z: Ninguno observado ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,50 (d, J = 2,9 Hz, 3H).

Intermedio I-45B: 5-cloro-3-fluoro-4-metoxi-2-metil-anilina



Un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía el Intermedio I-45A (1,26 g, 5,74 mmol) se evacuó y se cargó de nuevo con N_2 . Después, al aceite de color naranja se le añadió Pd/C de calidad Degussa (0,611 g, 0,574 mmol). Esta mezcla se humedeció cuidadosamente con unos ml de MeOH antes de que se añadiera todo el volumen de disolvente (28,7 ml). El espacio de cabeza del matraz se evacuó hasta que el disolvente comenzó a burbujear ligeramente y después se rellenó con N_2 . Se acopló un globo de gas hidrógeno y la mezcla se roció con H_2 durante aproximadamente 15 minutos a través de una aguja de ventilación. La ventilación se retiró y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente en una atmósfera de H_2 durante una noche. Después de 14 h, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se aclaró con EtOAc para proporcionar el Intermedio I-45B (890 mg, 5,74 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color castaño. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 0,71 min, MS (ESI) m/z: 156,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,18-6,95 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,27 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

Intermedio I-45C: 5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-amina



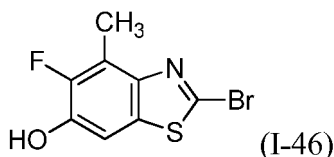
A una solución del Intermedio I-45B (1,03 g, 6,64 mmol) en acetonitrilo (33,2 ml) se le añadió tiocianato de amonio (0,657 g, 8,63 mmol) seguido de tribromuro de benciltrimetilamonio (2,59 g, 6,64 mmol). La mezcla resultante se agitó

vigorosamente durante 4 h antes de que se diluyera con NaHCO_3 saturado y se extrajo 2 veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio I-45C (920 mg, 4,33 mmol, rendimiento del 65,3 %). Este material se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 0,84 min, MS (ESI) m/z: 213,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 (s a, 2H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,33 (d, J = 2,2 Hz, 3H).

Intermedio I-45:

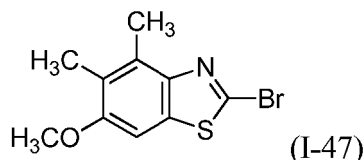
A la solución heterogénea del Intermedio I-45C (920 mg, 4,33 mmol) en acetonitrilo (43,3 ml) se le añadió bromuro de cobre (II) (0,968 g, 4,33 mmol) seguido de nitrito de t-butilo (0,745 ml, 5,64 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 M y se extrajo 2 veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró sobre celite, se concentró y se purificó por ISCO (120 g, EtOAc al 0-10 %/Hexanos, 35 min. Producto al 4 %) para proporcionar el Intermedio I-45 (750 mg, 2,72 mmol, rendimiento del 62,7 %) en forma de un sólido de color beige. LC-MS: Método H, TR = 1,28 min, MS (ESI) m/z: 276,0, 278,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,61 (dd, J = 2,4, 0,4 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-46 2-bromo-5-fluoro-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol

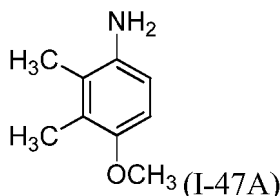


A una solución del Intermedio I-45 (155 mg, 0,561 mmol) en tolueno (2807 µl) se le añadió AlCl_3 (225 mg, 1,684 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 30 min y después se dejó enfriar temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó 2 veces con HCl 1 M seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio I-46 (123 mg, 0,399 mmol, rendimiento del 71,1 %) en forma de un sólido de color pardo. Este material se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,11 min, MS (ESI) m/z: 262,0, 264,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,23 (dd, J = 7,9, 0,4 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 2,4, 0,4 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-47 2-bromo-6-metoxi-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol

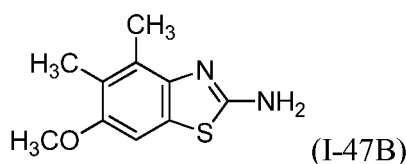


Intermedio I-47A: 4-metoxi-2,3-dimetilanilina



Un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 1-metoxi-2,3-dimetil-4-nitrobenceno (1 g, 5,52 mmol) se evacuó y se cargó de nuevo con N_2 . Después, el matraz se cargó con Pd/C de calidad Degussa (0,587 g, 0,552 mmol). Esta mezcla se humedeció cuidadosamente con unos mililitros de MeOH antes de que se añadiera todo el volumen de disolvente (27,6 ml). El espacio de cabeza del matraz se evacuó hasta que el disolvente comenzó a burbujear ligeramente y después se rellenó con N_2 . Se acopló un globo de gas hidrógeno y la mezcla se roció con H_2 durante aproximadamente 15 minutos a través de una aguja de ventilación. La ventilación se retiró y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente en una atmósfera de H_2 durante una noche. Después de 14 h, la mezcla de reacción se filtró sobre celite se aclaró con EtOAc para proporcionar el Intermedio I-47B (820 mg, 5,42 mmol, rendimiento del 98 %) as un sólido de color pardo oscuro. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 0,71 min, MS (ESI) m/z: 152,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,66-6,47 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,34 (s a, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Intermedio I-47B: 6-metoxi-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-2-amina

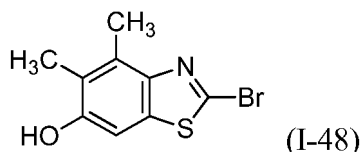


A una solución del Intermedio I-47A (100 mg, 0,661 mmol) en acetonitrilo (18,700 ml) se le añadió tiocianato de amonio (370 mg, 4,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se añadió tribromuro de benciltrimetilamonio (1457 mg, 3,74 mmol). Después de 2 h de agitación vigorosa, la mezcla de reacción se concentró y se retomó en 5 ml de NaHCO₃ saturado. Esta suspensión se agitó vigorosamente y después se filtró. El sólido recogido se lavó con agua y se transfirió a un nuevo matraz usando acetona. Esta solución se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio I-47B (136 mg, 0,654 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color castaño. Este material se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) m/z: 209,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,03 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Intermedio I-47:

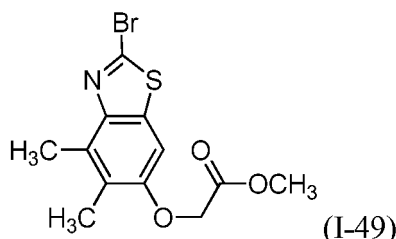
A la solución heterogénea del Intermedio I-47B en bruto (136 mg, 0,65 mmol) en acetonitrilo (6600 µl) se le añadió bromuro de cobre (II) (145 mg, 0,65 mmol) seguido de nitrito de t-butilo (113 µl, 0,858 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 M y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por ISCO (24 g, EtOAc al 0-20 %/Hexanos, 25 min. Producto al 5 %) para proporcionar el Intermedio I-47 (45 mg, 0,165 mmol, rendimiento del 25,05 %) en forma de un sólido de color beige. LC-MS: Método H, TR = 1,34 min, MS (ESI) m/z: 272,1,274,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,05 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

INTERMEDIO I-48 2-bromo-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-ol



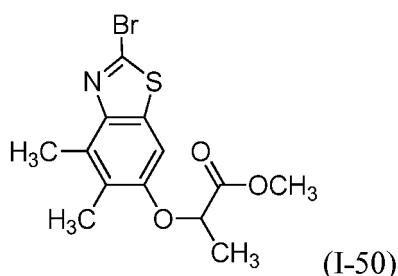
A una solución del Intermedio I-47 (600 mg, 2,205 mmol) en tolueno (22,000 ml) se le añadió AlCl₃ (588 mg, 4,41 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante 1 h. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 22 ml de HCl 1 M. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la solución se filtró para recoger el sólido de color blanquecino que había precipitado de la mezcla. Estos sólidos se lavaron con agua, se recogieron en tolueno y se concentraron al vacío para proporcionar el Intermedio I-48 (350 mg, 2,205 mmol, rendimiento del 61,5 %), que se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z: 258,0, 260,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,06 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

INTERMEDIO I-49 2-((2-bromo-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo



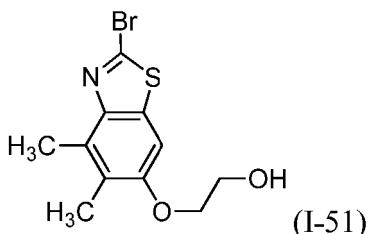
A una solución del Intermedio I-48 (240 mg, 0,930 mmol) solvatado en DMF (9297 µl) se le añadió 2-bromoacetato de metilo (132 µl, 1,395 mmol) seguido de K₂CO₃ (257 mg, 1,859 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min, antes de diluirse con EtOAc, se filtró sobre celite, se concentró y se purificó por ISCO (40 g, EtOAc al 0-30 %/Hexanos, 19 min. Producto al 15 %) para proporcionar el Intermedio I-49 (268 mg, 0,812 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color rosa claro. LC-MS: Método H, TR = 1,29 min, MS (ESI) m/z: 333,0, 332,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,96 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

INTERMEDIO I-50 2-((2-bromo-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propanoato de metilo (racemato)



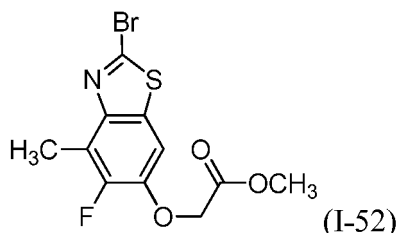
A una solución del Intermedio I-48 (30 mg, 0,116 mmol) solvatado en DMF (1162 μ l) se le añadió 2-bromopropanoato de metilo (38,9 μ l, 0,349 mmol) seguido de K_2CO_3 (48,2 mg, 0,349 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1,5 h antes de que se diluyera con EtOAc, se filtró sobre celite, se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-30 %/Hexanos, 16 min. Producto al 15 %) para proporcionar el Intermedio I-50 (rac) (37 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color rosa claro. LC-MS: Método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z: 344,1, 346,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,93 (s, 1H), 4,76 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,67 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-51 2-((2-bromo-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol



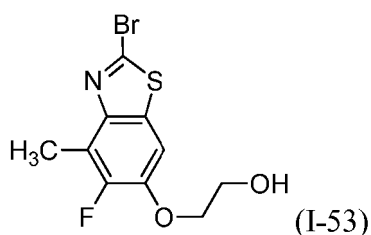
Una solución del Intermedio I-49 (170 mg, 0,515 mmol) en tolueno (3432 μ l) y THF (1716 μ l) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N_2 . A esta solución fría se le añadió DIBAL-H (1 M en tolueno) (1,13 ml, 1,13 mmol) gota a gota. Después de 5 min de agitación, la mezcla de reacción se dejó descongelar a temperatura ambiente. cuando esta solución alcanzó la temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de HCl 1 M. La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 1 h para escindir completamente los complejos de aluminato. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se extrajo, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por ISCO (40 g, EtOAc al 0-100 %/Hexanos, 19 min. Producto al 47 %) para proporcionar 2-((2-bromo-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol (156 mg, 0,516 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. LC-MS: Método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) m/z: 302,1, 304,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,08 (s, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 4,06-3,99 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,94 (t, J = 6,3 Hz, 1H).

INTERMEDIO I-52 2-((2-Bromo-5-fluoro-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo



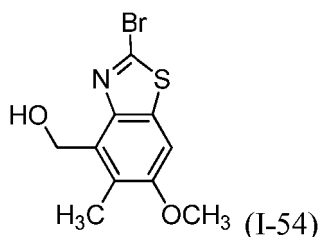
A una solución del Intermedio I-46 (105 mg, 0,341 mmol) solvatado en DMF (3405 μ l) se le añadió 2-bromoacetato de metilo (48,4 μ l, 0,511 mmol) seguido de K_2CO_3 (94 mg, 0,681 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h antes de que se diluyera con EtOAc, se filtró sobre celite y se concentró. El material en bruto se purificó por ISCO (24 g, EtOAc al 0-50 %/Hexanos, 20 min. Producto al 18 %) para proporcionar el Intermedio I-52 (81 mg, 0,242 mmol, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color rosa. LC-MS: Método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 334,0, 336,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,62 (dd, J = 2,4, 0,4 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-53 2-((2-bromo-5-fluoro-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol

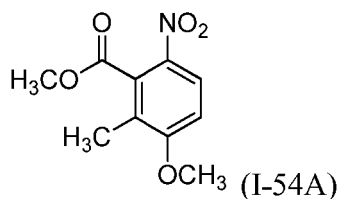


Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-51. Por lo tanto, el Intermedio I-52 se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-53 (rendimiento del 82 %) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. *LC-MS*: Método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z: 306,0, 308,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 2H), 4,02 (dt, J = 6,2; 4,5 Hz, 2H), 2,61 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,08 (t, J = 6,4 Hz, 1H).

INTERMEDIO I-54 (2-bromo-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)metanol

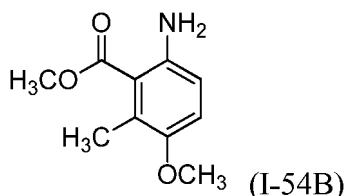


Intermedio I-54A: 3-metoxi-2-metil-6-nitrobenzoato de metilo



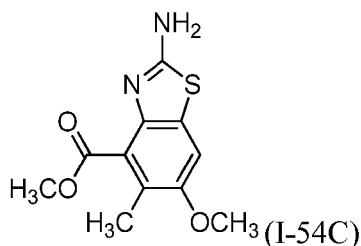
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-43A. Por lo tanto, se hizo reaccionar 3-metoxi-2-metilbenzoato de metilo para proporcionar el Intermedio I-54A (rendimiento del 56 %) en forma del regioisómero principal aislado de la mezcla de reacción (segunda elución sobre gel de sílice). *LC-MS*: Método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: Ninguno observado (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Intermedio I-54B: 6-amino-3-metoxi-2-metilbenzoato de metilo



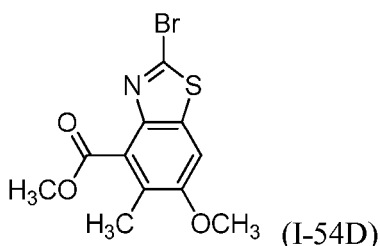
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-47A. Por lo tanto, el Intermedio I-54A se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-54B (rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color pardo. *LC-MS*: Método H, TR = 0,60 min, MS (ESI) m/z: 196,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,7; 0,6 Hz, 1H), 4,38 (s a, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Intermedio I-54C: 2-amino-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo



Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-47B. Por lo tanto, El Intermedio I-54B se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-54C (rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color pardo. *LC-MS*: Método H, TR = 0,66 min, MS (ESI) m/z: 252,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,29 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Intermedio I-54D: 2-bromo-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo

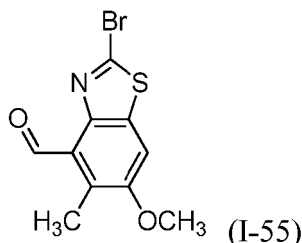


Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-47. Por lo tanto, El Intermedio I-54C se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-54D (rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. *LC-MS*: Método H, TR = 0,99 min, MS (ESI) m/z: 315,7, 317,7 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,22 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Intermedio I-54:

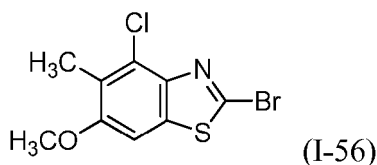
Una solución del Intermedio I-54D (390 mg, 1,234 mmol) en tolueno (8223 µl) y THF (4112 µl) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N₂. A esta solución fría se le añadió DIBAL-H (1 M en tolueno) (2714 µl, 2,71 mmol) gota a gota. Después de 5 min de agitación, la mezcla se dejó descongelar a temperatura ambiente. Cuando alcanzó la temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con 12 ml de HCl 1 M y se agitó vigorosamente durante 30 min para escindir completamente cualquier complejo de aluminato. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se extrajo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por ISCO (80 g, EtOAc al 0-100 %/Hexanos, 33 min. Pico de MP recuperado al 20 %, pico de producto) para proporcionar el Intermedio I-54 (213 mg, 0,739 mmol, rendimiento del 59,9 %) en forma de polvo de color blanco. *LC-MS*: Método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) m/z: 287,8, 289,8 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,14 (s, 1H), 5,14 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,42 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

INTERMEDIO I-55 2-bromo-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-4-carbaldehído

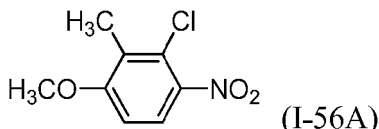


A una solución del Intermedio I-54 (80 mg, 0,278 mmol) en DCE (2776 µl) se le añadió óxido de manganeso (IV) (241 mg, 2,78 mmol). La solución se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de que se filtrara sobre celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio I-55 (61 mg, 0,213 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se llevó a continuación sin purificación adicional. *LC-MS* Método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z: 285,7, 287,7 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 11,12 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

INTERMEDIO I-56 2-bromo-4-cloro-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol

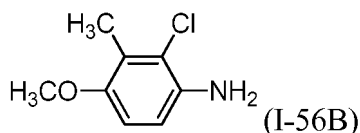


Intermedio I-56A: 2-cloro-4-metoxi-3-metil-1-nitrobenzeno



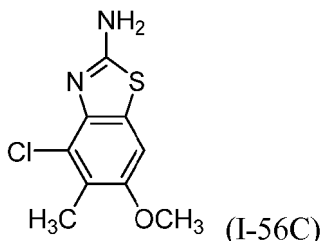
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-43A. Por lo tanto, se hizo reaccionar 1-cloro-3-metoxi-2-metilbenceno para proporcionar el Intermedio I-56A (rendimiento del 52 %) en forma del regioisómero principal aislado de la mezcla de reacción (segunda elución sobre gel de sílice). *LC-MS*: Método H, TR = 0,85 min, MS (ESI) m/z: Ninguno observado (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Intermedio I-56B: 2-cloro-4-metoxi-3-metilanilina



Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-43B. Por lo tanto, el Intermedio I-56A se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-56B (rendimiento del 42 %) en forma de un aceite de color púrpura. *LC-MS*: Método H, TR = 0,91 min, MS (ESI) m/z: 172,1, 174,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,68-6,58 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Intermedio I-56C: 4-cloro-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-2-amina

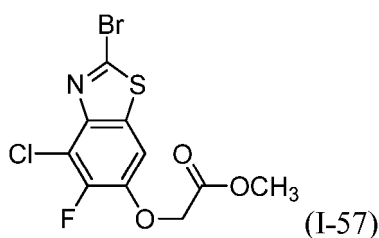


Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-43C. Por lo tanto, el Intermedio I-56B se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-56C (rendimiento del 81 %) en forma de un aceite de color púrpura. *LC-MS*: Método H, TR = 1,06 min, MS (ESI) m/z: 229,1, 231,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

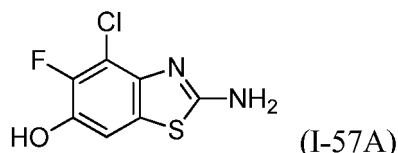
Intermedio I-56:

Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-43. Por lo tanto, el Intermedio I-56C se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-56 (rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color beige. *LC-MS*: Método H, TR = 1,36 min, MS (ESI) m/z: 292,0, 294,0, 295,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

INTERMEDIO I-57 2-((2-bromo-4-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo

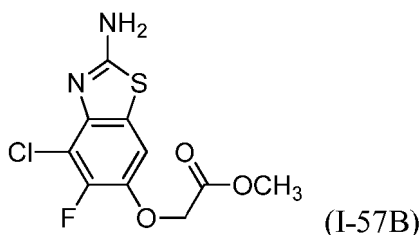


Intermedio I-57A: 2-amino-4-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-ol, bromhidrato



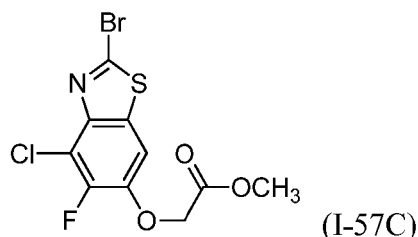
Una suspensión del Intermedio I-43C (100 mg, 0,430 mmol) en ácido acético (2 ml) y HBr (48 % en agua) (2 ml, 17,68 mmol) se calentó a 125 °C. Después de 3 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-57A (116 mg, 0,387 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de su sal HBr. LC-MS: Método H, TR = 0,80 min, MS (ESI) m/z: 218,9, 220,8 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H).

Intermedio I-57B: 2-((2-amino-4-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo



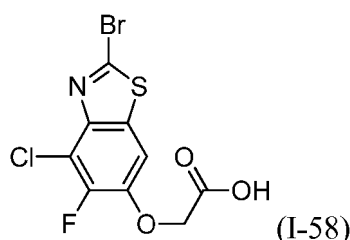
A una solución del Intermedio I-57A (129 mg, 0,431 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (631 mg, 1,938 mmol) seguido de bromoacetato de metilo (0,044 ml, 0,474 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 30 min antes de que se inactivara con AcOH (0,247 ml, 4,31 mmol) seguido de 5 ml de agua desionizada. Esta solución se diluyó con DCM y se extrajo 3 veces. La fase orgánica se concentró y el residuo en bruto se purificó por ISCO (40 g, DCM al 0-10 %/MeOH, 17 min. Producto al 5 %) para proporcionar el Intermedio I-57B (135 mg, 0,418 mmol, rendimiento del 97 %). LC-MS: Método H, TR = 0,90 min, MS (ESI) m/z: 290,8, 292,7 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

Intermedio I-57C: 2-((2-amino-4-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo



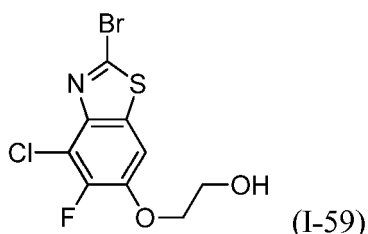
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-43. Por lo tanto, el Intermedio I-57B se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-57C (rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color beige. LC-MS: Método H, TR = 1,00 min, MS (ESI) m/z: 353,9, 356,0, 357,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,25 (d, 1H-enterrado bajo CDCl₃), 4,77 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

INTERMEDIO I-58 ácido 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)acético:



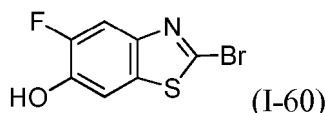
A una mezcla del Intermedio I-57 (88 mg, 0,248 mmol) en THF (3,5 ml) y agua (1,0 ml) se le añadió LiOH monohidrato (51,2 mg, 1,241 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M. La fase orgánica se concentró para proporcionar el Intermedio I-58 (88 mg, 0,258 mmol, rendimiento del 104 %) en forma de un sólido de color beige. Este material se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) m/z: 340,0, 342,0, 344,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H).

10 INTERMEDIO I-59 2-((2-bromo-4-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol



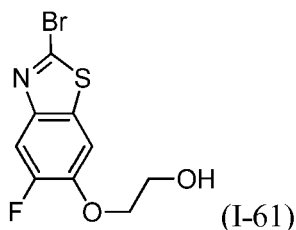
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-51. el Intermedio I-57 se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-59 (rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z: 326,0, 327,9, 329,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,00-3,89 (m, 2H).

20 INTERMEDIO I-60 2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-ol

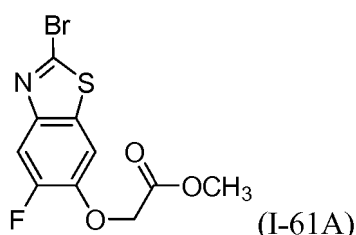


Una solución del Intermedio 277B (502 mg, 1,915 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió lentamente BBr₃ (1 M en Hexanos) (5,75 ml, 5,75 mmol) durante 5 minutos. Después de esta adición, la mezcla de reacción se dejó descongelar a temperatura ambiente durante una noche. Después de 16 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo. La mezcla se diluyó con 30 ml de EtOAc y se agitó vigorosamente durante 10 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó 2 veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio I-60 (468 mg, 1,887 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: Método H, TR = 0,85 min, MS (ESI) m/z: 248,0, 249,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 7,84 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -135,05 (s, 1F).

INTERMEDIO I-61 2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol



Intermedio I-61A: 2-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo

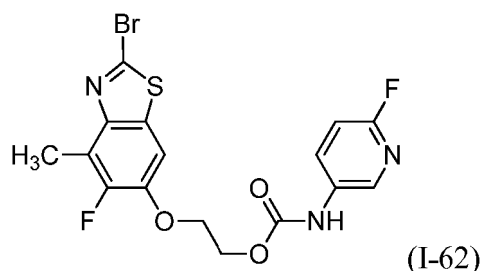


Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-52. Por lo tanto, el Intermedio I-60 se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-61A (rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 0,92 min, MS (ESI) m/z: 320,1, 322,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

Intermedio I-61:

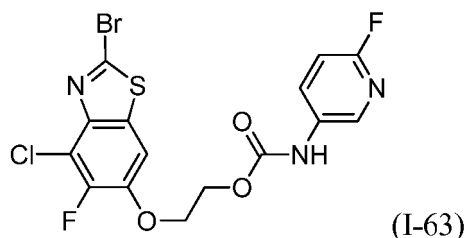
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-51. Por lo tanto, el Intermedio I-61A se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-61 (rendimiento del 98 %) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. LC-MS: Método H, TR = 0,81 min, MS (ESI) m/z: 292,1, 294,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,70 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 4,04 (dt, J = 6,2; 4,5 Hz, 2H), 2,10-2,04 (m, 1H).

INTERMEDIO I-62 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((2-bromo-5-fluoro-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo



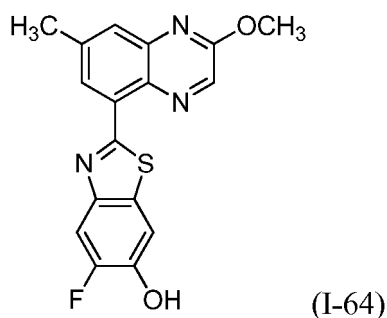
A una solución del Intermedio I-53 (22 mg, 0,072 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadió DIEA (0,065 ml, 0,370 mmol) seguido de una solución de fosgeno (15 % en peso en tolueno) (0,253 ml, 0,359 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h de agitación, el intermedio de cloroformiato en bruto se concentró para eliminar el exceso de fosgeno y se retomó en THF (1 ml). Se añadió otro lote de DIEA (0,065 ml, 0,370 mmol) seguido de 6-fluoropiridin-3-amina (24,90 mg, 0,222 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción en bruto se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-70 %/Hexanos, 16 min. Producto al 35 %) para proporcionar el Intermedio I-62 (28 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z: 443,1, 445,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, THF) δ 9,10 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,02-7,91 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,8; 3,5 Hz, 1H), 4,46-4,38 (m, 2H), 4,26-4,18 (m, 2H), 2,44 (dd, J = 3,6, 2,5 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-63 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((2-bromo-4-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo

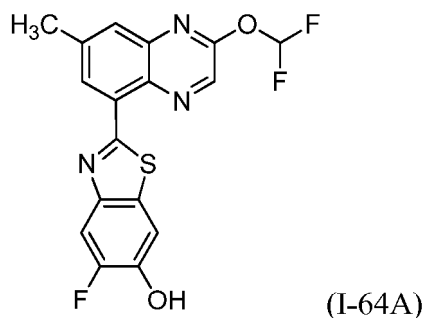


Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-62. Por lo tanto, El Intermedio I-59 se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-63 (rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: Método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) m/z: 464,0, 466,0, 468,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, THF) δ 9,22 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,12-8,02 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,8; 3,5 Hz, 1H), 4,56-4,53 (m, 2H), 4,41-4,37 (m, 2H).

INTERMEDIO I-64 5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-ol



Intermedio I-64A: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-ol



5

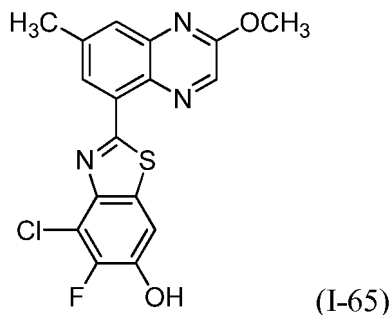
Un vial para microondas se cargó con el Intermedio I-1 (106 mg, 0,314 mmol), el Intermedio I-60 (65 mg, 0,262 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (17,12 mg, 0,021 mmol). Una mezcla disolvente de tolueno (1638 µl), EtOH (546 µl) y Na₂CO₃ 2,0 M (197 µl, 0,393 mmol) se añadió después y la solución resultante se roció con argón durante 10 min antes de cerrarse herméticamente y después se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celite antes de concentrarse y se purificó por ISCO (24 g, EtOAc al 0-100 %/Hexanos, 16 min. Producto al 35 %) para proporcionar el Intermedio I-64A (95 mg, 0,252 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo oscuro. LC-MS: Método H, TR = 1,06 min, MS (ESI) m/z: 378,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (t, J = 71,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H).

Intermedio I-64:

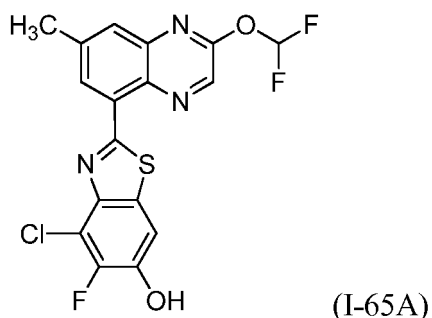
A una solución del Intermedio I-64A (20 mg, 0,053 mmol) en THF (1 ml) se le añadió una solución 0,5 M de NaOMe en MeOH (0,530 ml, 0,265 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 1,0 N. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio I-64 (18 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z: 342,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, THF) δ 8,95 (s, 1H), 8,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,80-7,67 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

30

INTERMEDIO I-65 4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-ol



Intermedio I-65A: 4-cloro-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-ol

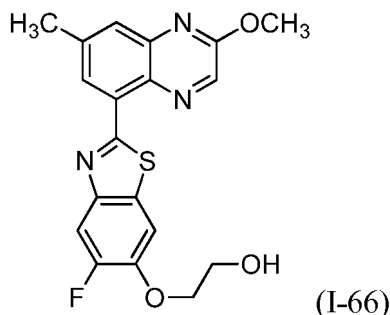


Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-64A. Por lo tanto, el Intermedio I-1 se hizo reaccionar con el Intermedio I-44 para proporcionar el Intermedio I-65A (rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. *LC-MS*: Método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z : 412,0, 414,1 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94-9,01 (m, 1H), 8,69-8,78 (m, 1H), 7,72-8,10 (m, 2H), 7,64-7,70 (m, 1H), 2,70 (s, 3H).

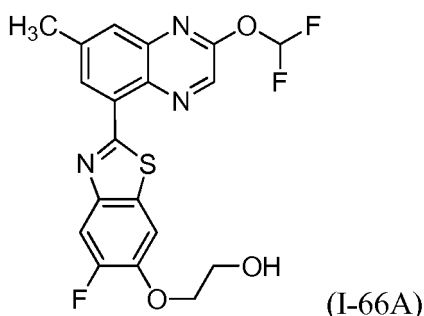
Intermedio I-65:

Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-64. Por lo tanto, el Intermedio I-65A se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-65 (rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color naranja oscuro. *LC-MS*: Método H, TR = 1,36 min, MS (ESI) m/z : 376,0, 378,1 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94-9,01 (m, 1H), 8,69-8,78 (m, 1H), 7,72-8,10 (m, 2H), 7,64-7,70 (m, 1H), 2,70 (s, 3H).

INTERMEDIO I-66 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol



Intermedio I-66A: 2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol

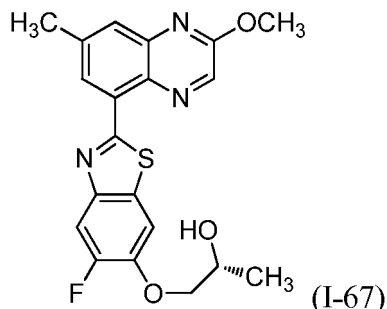


Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-64A. Por lo tanto, el Intermedio I-1 se hizo reaccionar con el Intermedio I-61 para proporcionar el Intermedio I-66A (rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. *LC-MS*: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : 422,2 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,84 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 71,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,29-4,23 (m, 2H), 4,10-4,03 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,14 (t, J = 6,4 Hz, 1H).

Intermedio I-66:

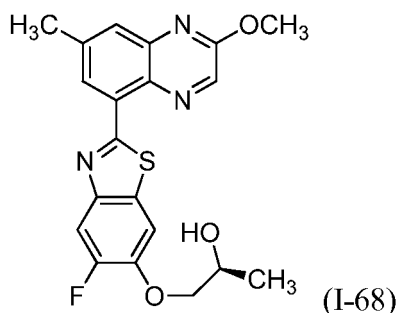
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-64. el Intermedio I-66A se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-66 (rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color naranja oscuro. *LC-MS*: Método H, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z : 386,1 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, THF) δ 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,93-3,85 (m, 2H), 2,64 (s, 3H).

INTERMEDIO I-67 (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ol



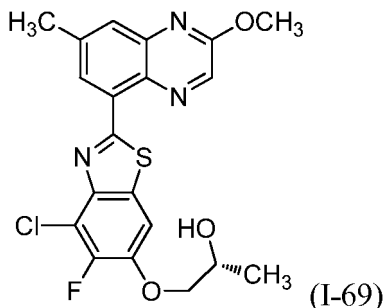
- 5 A una suspensión del Intermedio I-64 (30 mg, 0,088 mmol) puro en (R)-2-metiloxirano (1 ml, 14,29 mmol) se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (56,7 mg, 0,176 mmol) seguido de K_2CO_3 (36,4 mg, 0,264 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, se calentó a 65 °C y se agitó vigorosamente durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con unas gotas de AcOH. La mezcla resultante se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-70 %/Hexanos, 16 min. Producto al 38 %) para proporcionar el Intermedio I-67 (27 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. LC-MS: Método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) m/z: 400,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, THF) δ 8,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,16-4,07 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,55 (s, 1H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

15 INTERMEDIO I-68 (S)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ol



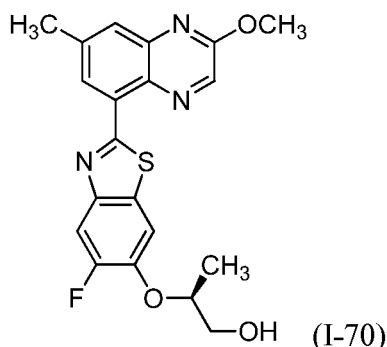
- 20 Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-67. El Intermedio I-64 se hizo reaccionar con (S)-2-metiloxirano para proporcionar el Intermedio I-68 (rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z: 422,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,84 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 71,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,29-4,23 (m, 2H), 4,10-4,03 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,14 (t, J = 6,4 Hz, 1H).

25 INTERMEDIO I-69 (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ol

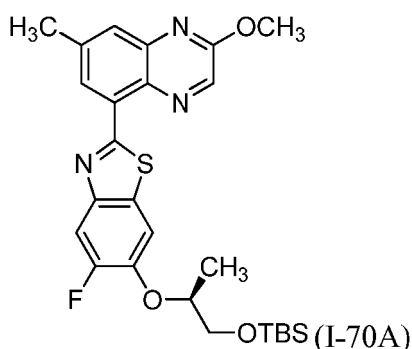


- 30 Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-67. Por lo tanto, el Intermedio I-65 se hizo reaccionar con (R)-2-metiloxirano para proporcionar el Intermedio I-69 (rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. LC-MS: Método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 434,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,00 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,10-4,00 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,22 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

35 INTERMEDIO I-70 (S)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-1-ol



5 Intermedio I-70A: (S)-6-((1-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)oxi)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol

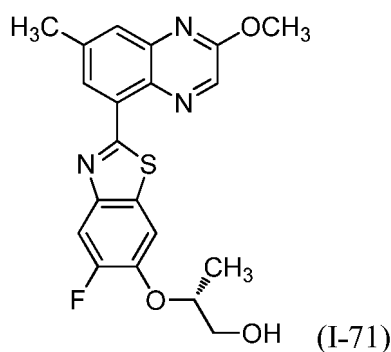


10 Una solución del Intermedio I-64 (30 mg, 0,088 mmol) y trifenilfosfina (92 mg, 0,352 mmol) en THF (1,0 ml) se calentó a 65 °C. A esta mezcla se le añadió una solución de (R)-1-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-ol (84 mg, 0,439 mmol) mezclado con DIAD (0,085 ml, 0,439 mmol) en THF (1,0 ml) gota a gota durante 1 h mediante una bomba de jeringa. Al final de la adición, la mezcla en bruto se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-10 %/Hexanos, 16 min. Producto al 7 %) para proporcionar el Intermedio I-70A (31 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 68,7 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,56 min, MS (ESI) m/z: 514,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,52 (sext., J = 5,9 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,89 (dd, J = 10,7; 5,8 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 10,7; 5,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

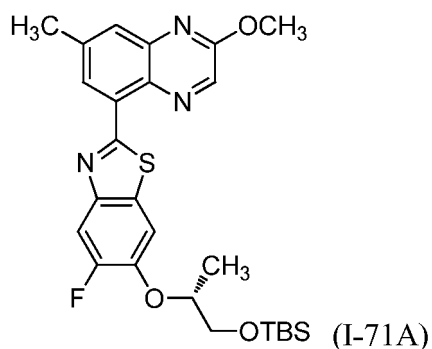
20 Intermedio I-70:

25 A una solución del Intermedio I-70A (20 mg, 0,039 mmol) en THF (0,8 ml) y metanol (0,2 ml) se le añadieron varias gotas de HCl concentrado (12,1 M, 0,016 ml, 0,195 mmol). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado. Esta solución después se diluyó con DCM y se extrajo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio I-70 (15 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 100 %), que se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z: 400,2 (M+H)⁺. TR = 1,11 min (gradiente de 1 min, ACN/agua/TFA). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,51 (dt, J = 3,5; 1,7 Hz, 8H), 1,30 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-71 (R)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-1-ol



Intermedio I-71A: (R)-6-((1-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)oxi)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol

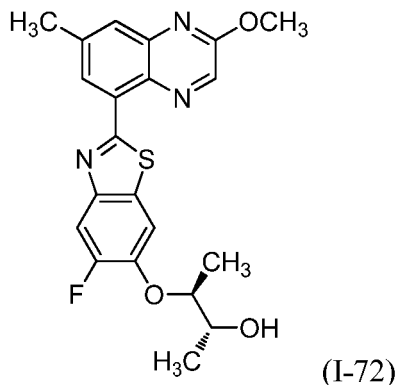


Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-70A. El Intermedio I-64 se hizo reaccionar con (S)-1-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-ol para proporcionar el Intermedio I-71A (rendimiento del 61 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,56 min, MS (ESI) m/z: 514,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,52 (sext., *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,89 (dd, *J* = 10,7; 5,8 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 10,7; 5,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

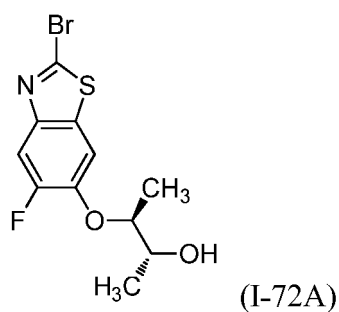
Intermedio I-71:

Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-70. Por lo tanto, el Intermedio I-71A se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-71 (rendimiento del 94 %). LC-MS (ESI) m/z: 400,2 (M+H)⁺. TR = 1,11 min (gradiente de 1 min, ACN/agua/TFA). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,51 (dt, *J* = 3,5; 1,7 Hz, 8H), 1,30 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-72 (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol

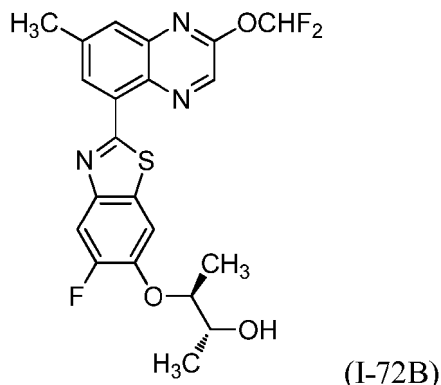


Intermedio I-72A: (2R,3S)-3-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol



A una solución del Intermedio I-60 (1,0 g, 4,03 mmol) en THF (26,9 ml) se le añadió 2,2-dióxido de (4R,5R)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatolano (0,736 g, 4,84 mmol) seguido de carbonato potásico (0,669 g, 4,84 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,430 ml, 8,06 mmol) (*precaución*: se observó un burbujeo significativo) seguido de agua (0,218 ml, 12,09 mmol). La mezcla de reacción se dejó descongelar a temperatura ambiente durante 10 min antes de que se inactivara con K₂HPO₄ 1,5 M, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre celite y se concentró para proporcionar el Intermedio I-72A (1,29 g, 4,03 mmol) en forma de un sólido de color beige. El material en bruto se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 0,96 min, MS (ESI) m/z: 319,9, 321,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -132,96.

Intermedio I-72B: (2R,3S)-3-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol



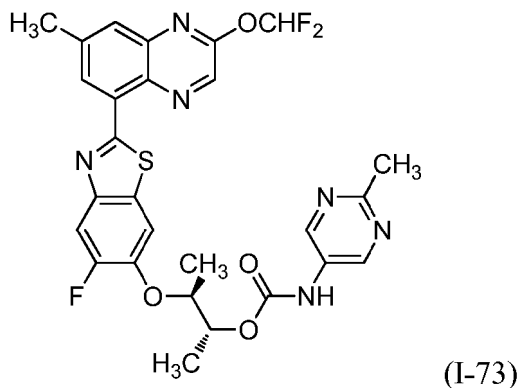
A un matraz de fondo redondo de 250 ml cargado con el Intermedio I-1 (787 mg, 2,342 mmol) y el Intermedio I-72A (750 mg, 2,342 mmol) se le añadieron tolueno (8784 µl) y EtOH (2928 µl) seguido de una solución 2 M de carbonato sódico (1757 µl, 3,51 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente y se roció con argón durante 10 minutos. Después, se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1: 1) (191 mg, 0,234 mmol) y la mezcla se roció con argón durante 5 min más. La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de argón. Después de 2 h de calentamiento, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite antes de que se concentrara, se cargó en seco sobre celite y se purificó por ISCO (120 g, DCM al 0-100 %/EtOAc, Producto al 25 %) para proporcionar el Intermedio I-72B (470 mg, 1,046 mmol, rendimiento del 44,6 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. LC-MS: Método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) m/z: 450,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,83 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,9; 1,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 71,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,40 (cd, J = 6,3, 3,3 Hz, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,14 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -89,77, -132,68.

Intermedio I-72:

El Intermedio I-72B (470 mg, 1,046 mmol) se co-evaporó con tolueno para eliminar el agua adventicia. El sólido en bruto se recogió en THF (20,900 ml) y se añadió una solución 0,5 M de metóxido sódico en MeOH (20,91 ml, 10,46 mmol), causando que la solución se volviera de color rojo oscuro. La mezcla de reacción se inactivó después de 30 min con HCl 1,0 N (21 ml), causando que la solución volviera a ser de color amarillo brillante. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de EtOAc, se extrajo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre una capa de gel de SiO₂ y se concentró para proporcionar el Intermedio I-72 (430 mg, 1,040 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z: 414,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,37

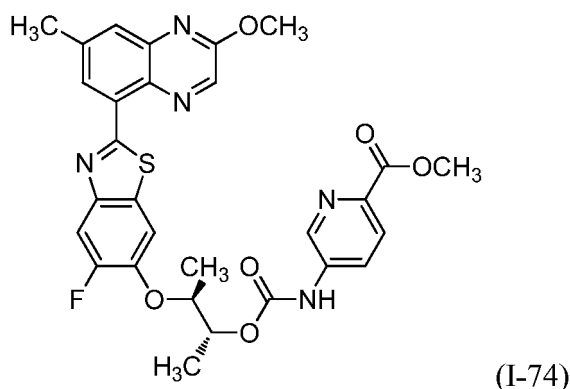
(d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ -133,04.

INTERMEDIO I-73 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



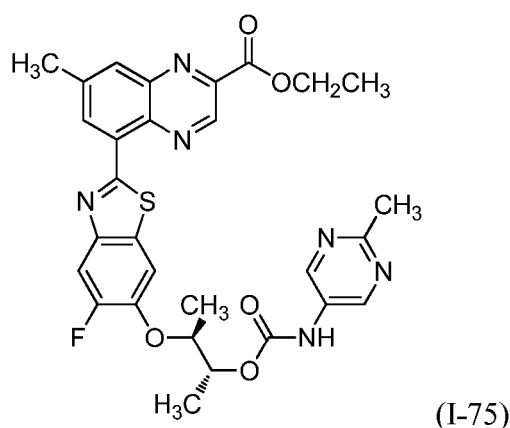
A una solución del Intermedio I-72B (170 mg, 0,332 mmol) en THF (6,5 ml) se le añadió una solución al 15 % de fosgeno en tolueno (2354 μl , 3,34 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h antes de concentrarse para dar el intermedio de cloroformiato en bruto. Este residuo en bruto se recogió en THF (6,5 ml) y a la mezcla de reacción se le añadió 2-metilpirimidin-5-amina (39,9 mg, 0,365 mmol) seguido de piridina (0,134 ml, 1,660 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por ISCO (40 g, EtOAc al 0-100 %/Hex, Producto al 85 %) para proporcionar el Intermedio I-73 (182 mg, 0,311 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z : 585,2 ($M+H$) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,72 (s a, 2H), 8,69 (s, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,66 (t, $J = 71,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,49 (s a, 1H), 5,21-5,12 (m, 1H), 4,63 (dd, $J = 6,4$; 3,3 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ -89,78 (s, 3F), -132,17 (s, 1F)

INTERMEDIO I-74 5-((((2R,3S)-3-((5-Fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolinato de metilo

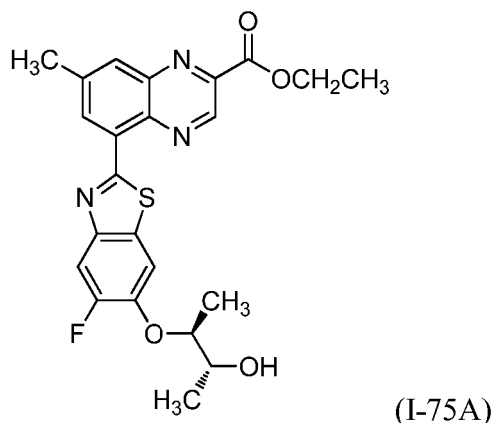


A una solución del Intermedio I-72 (30 mg, 0,073 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadió una solución al 15 % de fosgeno en tolueno (512 μl , 0,726 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h antes de concentrarse para dar el intermedio de cloroformiato en bruto. Este residuo en bruto se recogió en THF (1,5 ml) y se añadió 5-aminopicolinato de metilo (13,25 mg, 0,087 mmol) seguido de piridina (0,059 ml, 0,726 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró y se cargó directamente sobre una columna ISCO (12 g, 0-60 %, DCM/EtOAc, Producto al 28 %) para proporcionar el Intermedio I-74 (40 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: Método H, TR = 1,26 min, MS (ESI) m/z : 592,1 ($M+H$) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,64-8,59 (m, 1H), 8,57 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,18-8,11 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,16 (cd, $J = 6,5$, 3,1 Hz, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

INTERMEDIO I-75 5-((((2R,3S)-3-((5-Fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolinato de metilo



Intermedio I-75A: (5-(5-fluoro-6-(((2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il)oxi)benzo[d]tiazol-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de etilo

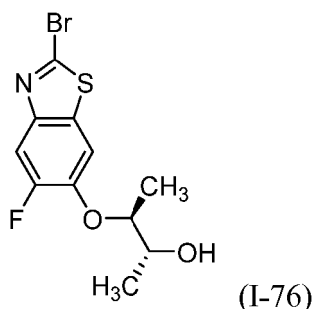


Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-70A. Por lo tanto, el Intermedio I-72A se hizo reaccionar con el Intermedio I-15 y se purificó por ISCO (EtOAc al 0-100 %/Hex, Producto al 60 %) para proporcionar el Intermedio I-75A (rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo oscuro. LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z: 456,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,62 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,67-4,58 (m, 2H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,14 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,56-1,53 (m, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

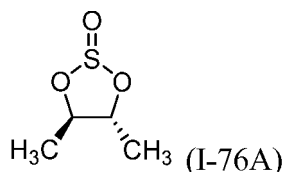
Intermedio I-75:

Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-73. Por lo tanto, el Intermedio I-75A se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio I-75 (rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z: 591,8 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s a, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,85 (s a, 1H), 8,73 (s a, 2H), 8,18 (s a, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,84 (s a, 1H), 4,49 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,69 (s a, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,56-1,34 (m, 9H).

INTERMEDIO I-76 (2R,3S)-3-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol

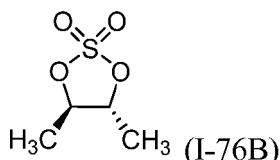


Intermedio I-76A: 2-óxido de (4R,5R)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatolano



A una solución de cloruro de tionilo (5,37 ml, 73,5 mmol) en DCM (235 ml) se le añadió (2R,3R)-butano-2,3-diol (5,37 ml, 58,8 mmol). La mezcla de reacción se volvió inmediatamente opaca y burbujeó. Con el tiempo, la solución se volvió de nuevo transparente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró cuidadosamente [Nota: Este producto es volátil]. El Intermedio I-76A (8,01 g, 58,8 mmol, rendimiento del 100 %) se aisló en forma de un aceite castaño claro mezclado con algo de DCM residual. El producto se llevó a continuación a la siguiente oxidación de azufre sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,68 (dc, *J* = 9,0, 6,2 Hz, 1H), 4,11 (dc, *J* = 8,9; 6,3 Hz, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Intermedio I-76B: 2,2-dióxido de (4R,5R)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatiolano

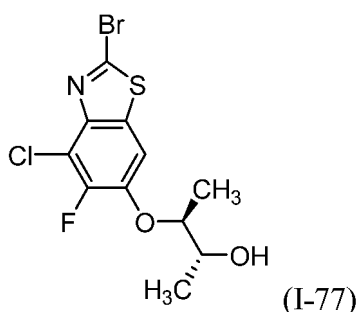


Una solución del Intermedio I-76A en CCl₄ (73,4 ml), acetonitrilo (73,4 ml) y H₂O (147 ml) se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadió peryodato sódico (18,85 g, 88 mmol) seguido de cloruro de rutenio (III) (0,244 g, 1,175 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, tiempo durante el cual adquirió un tono rojizo-parduzco. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de DI H₂O y se extrajo con 500 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró sobre una capa de gel de sílice. Esta solución orgánica se concentró para dar un aceite de color negro y se recogió en DCM. Esta solución en DCM se filtró sobre un segundo lecho de gel de sílice que eliminó más impurezas de rutenio. La solución resultante se concentró para proporcionar el Intermedio I-76B (7,6 g, 49,9 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite teñido de color pardo. [Nota: Este material puede almacenarse como un sólido congelado a -20 °C]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 4,75 - 4,63 (m, 2H), 1,58 - 1,52 (m, 6H).

Intermedio I-76:

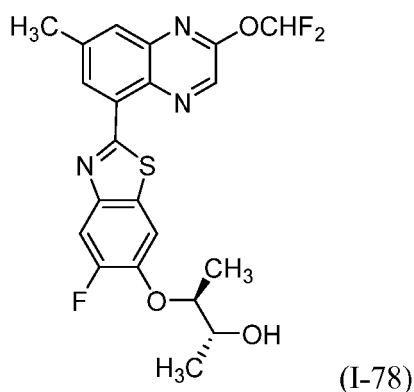
A una solución del Intermedio I-60 (2,65 g, 10,68 mmol) en THF (42,7 ml) se le añadió el Intermedio I-76B seguido de carbonato potásico (2,215 g, 16,02 mmol). Se acopló un condensador de reflujo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo (65 °C) durante una noche. Después de 15 h de calentamiento a reflujo, la solución se enfrió a 0 °C. La escisión del intermedio de sulfato resultante se vio afectada por la adición de ácido sulfúrico concentrado (1,708 ml, 32,0 mmol) seguido de agua (0,962 ml, 53,4 mmol) [Nota: se observó un burbujeo vigoroso]. La mezcla de reacción se dejó descongelar a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con 100 ml de una solución 1,5 M de K₂HPO₄, se extrajo con 300 ml de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido de color beige. Este sólido se cargó en seco sobre Celite y se purificó por ISCO (220 g, EtOAc al 0-50 %/DCM, 36 min. Producto al 15 %) para proporcionar el Intermedio I-76 (3,1 g, 9,68 mmol, rendimiento del 91 %, 99 % de ee) en forma de un sólido de color blanquecino. *LC-MS*: Método H, TR = 0,78 min, MS (ESI) *m/z*: 399,9, 401,9 (M+H)⁺ - Intermedio de sulfato. *LC-MS*: Método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) *m/z*: 320,0, 322,0 (M+H)⁺ - Alcohol deseado. *HPLC quiral*: Chiral AD 10 micrómetros 4,6 x 250 mm, Disolvente A (heptano), Disolvente B (1:1 de MeOH/EtOH). Gradiente isocrático a B al 16 %, tiempo de retención del producto 6,0 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -132,96 (s, 1F).

INTERMEDIO I-77 (2R,3S)-3-((2-bromo-4-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol



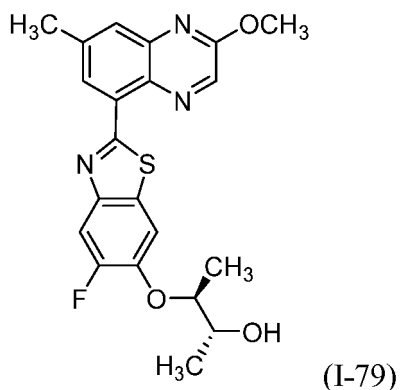
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-76. Por lo tanto, el Intermedio I-44 se hizo reaccionar con el Intermedio I-76A para proporcionar el Intermedio I-77 (rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino. *LC-MS*: Método H, TR = 1,00 min, MS (ESI) m/z: 353,9, 355,9, 358,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 6,3; 3,4 Hz, 1H), 4,16-4,03 (m, 1H), 2,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-78 (2R,3S)-3-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol



A un matraz cargado con el Intermedio I-1 (254 mg, 0,756 mmol) y el Intermedio I-76 (220 mg, 0,687 mmol) se le añadieron tolueno (2577 µl) y EtOH (859 µl) seguido de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (515 µl, 1,031 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente y se roció con argón durante 10 minutos. Después, se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (56,1 mg, 0,069 mmol) y la mezcla se roció con argón durante 5 min más. Después, el matraz se calentó a reflujo en una atmósfera de argón. Después de 2 h de calentamiento a reflujo, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró sobre Celite y se concentró. El residuo en bruto se cargó en seco sobre Celite y se purificó por ISCO (80 g, DCM al 0-70 %/EtOAc, producto al 20 %) para proporcionar el Intermedio I-78 (260 mg, 0,578 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido espumoso de color amarillo brillante. *LC-MS*: Método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z: 450,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,83 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,9; 1,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 71,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,40 (cd, J = 6,3, 3,3 Hz, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,14 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -89,77 (s, 2F), -132,68 (s, 1F).

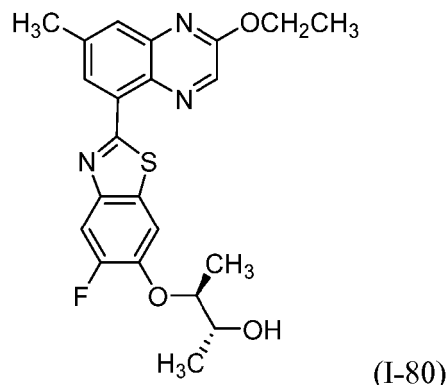
INTERMEDIO I-79 (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol



El material de partida Intermedio I-78 (0,91 g, 2,025 mmol) se co-evaporó con tolueno para eliminar cualquier agua

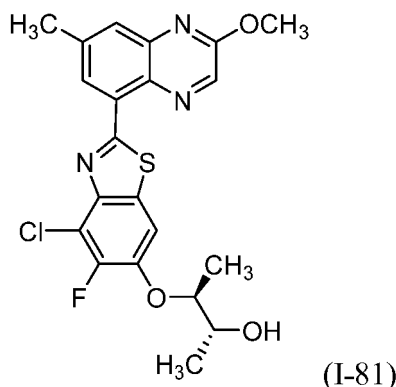
adventicia. El sólido secado se recogió en THF (40,5 ml) y se añadió una solución 0,5 M de metóxido sódico en metanol (40,5 ml, 20,25 mmol). Después de 1 h de agitación, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1,0 N (41 ml). Después, la mezcla se diluyó con 500 ml de EtOAc y se lavó con 150 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró sobre Celite para la purificación de carga en seco por ISCO (80 g, DCM al 0-100 %/EtOAc) para dar el Intermedio I-79 (0,73 g, 1,766 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido espumoso de color amarillo. *LC-MS*: Método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) m/z: 414,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,38 (quint., J = 5,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,87-3,77 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H)

INTERMEDIO I-80 (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol



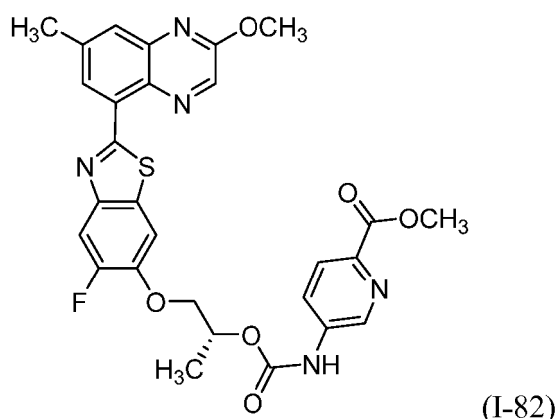
A una solución del Intermedio I-78 (370 mg, 0,823 mmol) en THF (6174 µl) se le añadió etanol (2058 µl) seguido de la adición en porciones de hidruro sódico (329 mg, 8,23 mmol). Después de 10 minutos de agitación, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (~2 ml) y la mezcla resultante se concentró sobre Celite para la carga en seco y se purificó por ISCO (80 g, DCM al 0-70 %/EtOAc, 33 min, producto al 20 %) para proporcionar el Intermedio I-80 (320 mg, 0,749 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. *LC-MS*: Método H, TR = 1,48 min, MS (ESI) m/z: 428,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,91 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,54 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,37 (quint., J = 5,8 Hz, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-81 (2R,3S)-3-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol



Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-78. Por lo tanto, el Intermedio I-9 se hizo reaccionar con el Intermedio I-77 para proporcionar el Intermedio I-81 (rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color amarillo. *LC-MS*: Método H, TR = 1,29 min, MS (ESI) m/z: 447,9, 449,8 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,75 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,15 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

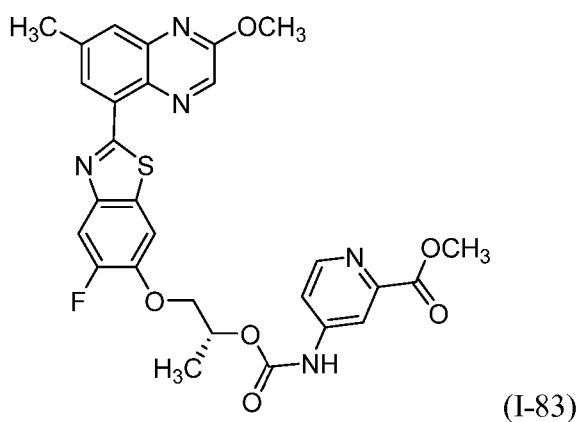
INTERMEDIO I-82 5-(((1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolinato de (R)-metilo



A una solución del Intermedio I-67 (194 mg, 0,486 mmol) en THF (9714 μ l) se le añadió una solución al 15 % de fosgeno en tolueno (3425 μ l, 4,86 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante una noche antes de concentrarse para dar un residuo en bruto de color amarillo. Este cloroformiato intermedio se recogió en THF (9714 μ l) y se añadió gota a gota a una solución premezclada de 5-aminopicolinato de metilo (217 mg, 1,429 mmol) y piridina (385 μ l, 4,76 mmol) en THF (9526 μ l). Después de 10 min de agitación, la mezcla de reacción se concentró y se cargó directamente sobre un cartucho de ISCO para la purificación (40 g, EtOAc al 0-100 %/DCM, producto al 35 %) para proporcionar el Intermedio I-82 (250 mg, 0,433 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo.

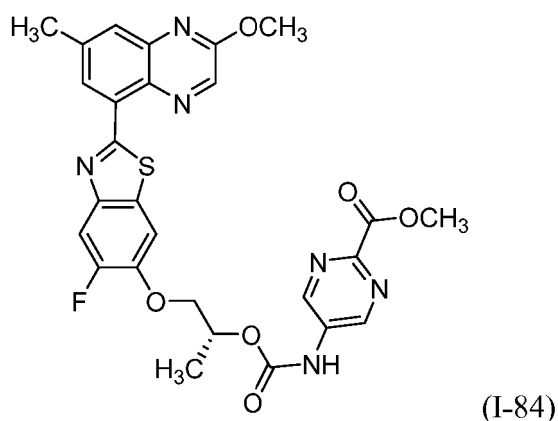
LC-MS: Método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) m/z: 578,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 8,78-8,72 (m, 2H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12-7,94 (m, 4H), 7,84 (s, 1H), 5,30 (td, J = 6,2; 3,2 Hz, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-83 4-(((1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolinato de (R)-metilo



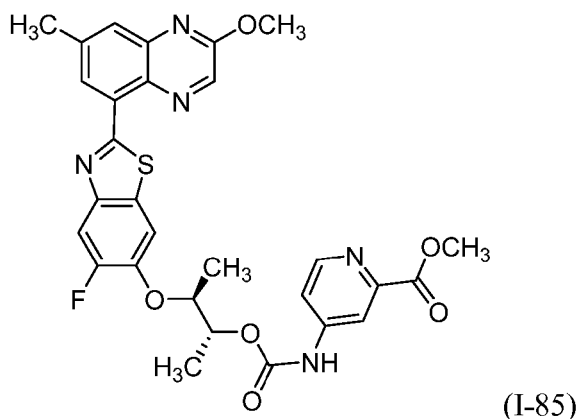
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-82. Por lo tanto, el Intermedio I-67 se hizo reaccionar con metil 4-aminopicolinato para proporcionar el Intermedio I-83 (rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,33 min, MS (ESI) m/z: 578,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63-8,57 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,43-5,33 (m, 1H), 4,30-4,17 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-84 5-(((1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de (R)-metilo



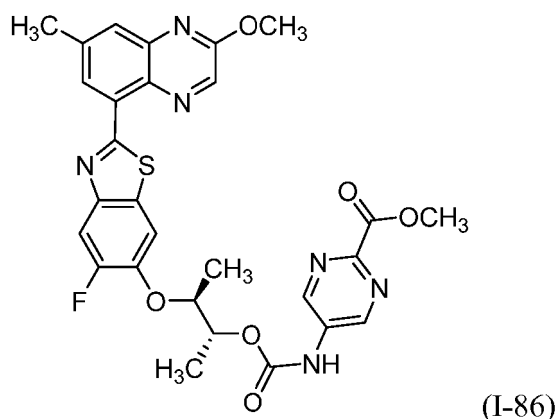
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-82. Por lo tanto, el Intermedio I-67 se hizo reaccionar con el Intermedio I-107 para proporcionar el Intermedio I-84 (rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. *LC-MS*: Método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z: 579,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,57 (s a, 1H), 9,01 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,9; 1,0 Hz, 1H), 5,31 (td, J = 6,2; 3,2 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H)

- 10 INTERMEDIO I-85 4-((((2R,3S)-3-((5-Fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolinato de metilo



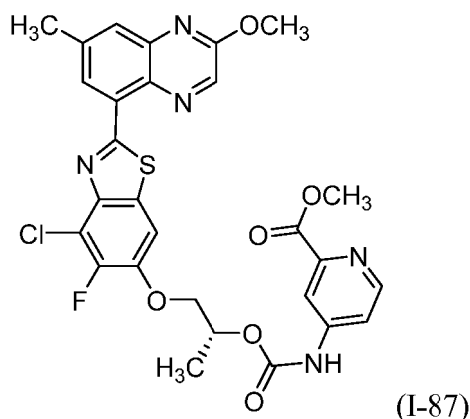
- 15 Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-82. Por lo tanto, el Intermedio I-79 se hizo reaccionar con metil 4-aminopicolinato para proporcionar el Intermedio I-85 (rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. *LC-MS*: Método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) m/z: 592,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 5,6; 2,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,16 (cd, J = 6,5, 3,0 Hz, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-86 5-((((2R,3S)-3-((5-Fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo



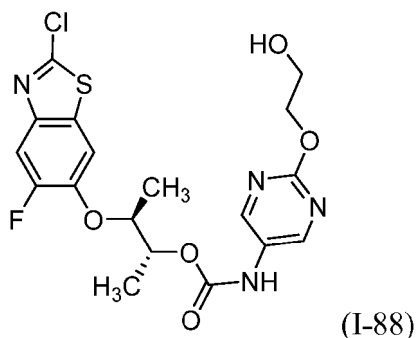
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-82. Por lo tanto, el Intermedio I-67 se hizo reaccionar con el Intermedio I-107 para proporcionar el Intermedio I-86 (rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. *LC-MS*: Método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) m/z: 593,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (s, 2H), 8,62 (s a, 1H), 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,78 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,17 (cd, J = 6,5, 3,1 Hz, 1H), 4,62 (cd, J = 6,4, 2,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

- 10 INTERMEDIO I-87 4-(((1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolinato de (R)-metilo

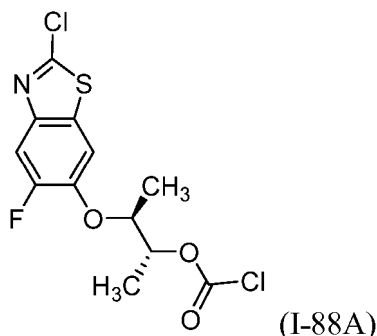


- 15 Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-82. Por lo tanto, el Intermedio I-69 se hizo reaccionar con metil 4-aminopicolinato para proporcionar el Intermedio I-87 (rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color amarillo. *LC-MS*: Método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) m/z: 612,2, 614,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,0; 0,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,46-5,35 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-88 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamat de (2R,3S)-3-((2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

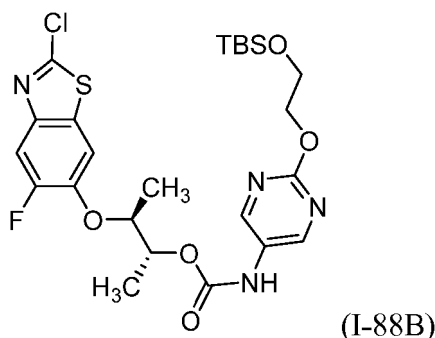


Intermedio I-88A: carbonocloridato de (2R,3S)-3-((2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



5 A una solución del Intermedio I-72A (780 mg, 2,436 mmol) en THF (24,4 ml, 0,1 M) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (8,59 ml, 12,18 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de $t = 5$ h, la mezcla resultante se concentró para eliminar el exceso de fosgeno y producir el Intermedio I-88A (824 mg, 2,436 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. Se supuso un rendimiento cuantitativo, y este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación. LC-MS: Método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z : 338,0, 339,9 (M+H)⁺.

10 Intermedio I-88B: (2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

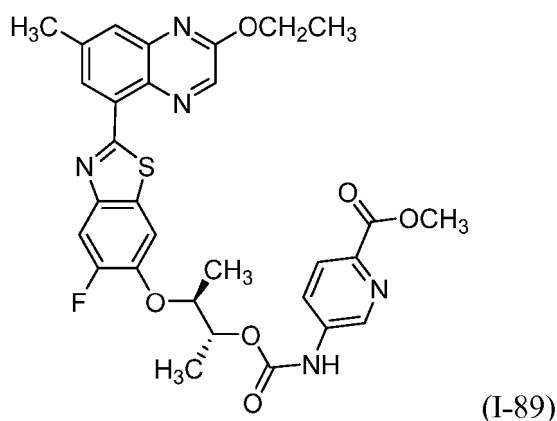


15 A una solución del Intermedio I-97 (784 mg, 2,91 mmol) y piridina (1,961 ml, 24,25 mmol) en DCM (48,5 ml, 0,05 M) se le añadió el Intermedio I-88A en bruto (820 mg, 2,425 mmol) gota a gota desde su propia solución de DCM (48,500 ml). [Nota: Se usó un embudo de adición para añadir la solución durante 10 min]. Después de la adición del reactivo, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el exceso de piridina y se purificó por ISCO (EtOAc al 0-100 %/Hex, producto al 35 %) para proporcionar el Intermedio I-88B (1,10 g, 1,63 mmol, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: Método H, TR = 1,29 min, MS (ESI) m/z : 571,0, 573,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67-8,49 (m, 2H), 7,66 (dd, $J = 11,0$; 3,5 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 5,12 (dd, $J = 6,5$, 3,0 Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 6,3$; 3,0 Hz, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,28 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,92-0,86 (m, 9H), 0,08 (s, 6H).

25 Intermedio I-88:

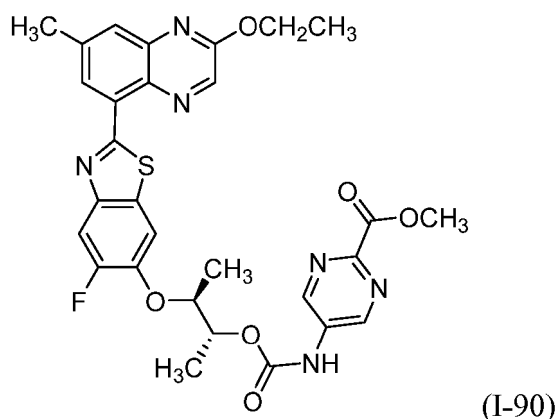
A una solución del Intermedio I-88B (95 mg, 0,166 mmol) en THF (3327 μ l) se le añadió HCl 1 M (832 μ l, 0,832 mmol) a temperatura ambiente (12 pm). Después de 1,5 h, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado, se diluyó con EtOAc, se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-100 %/DCM, producto al 85 %) para proporcionar el Intermedio I-88 (50 mg, 0,109 mmol, rendimiento del 65,8 %) en forma de un aceite incoloro. LC-MS: Método H, TR = 0,91 min, MS (ESI) m/z : 456,9, 458,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s a, 2H), 7,64 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,00 (s a, 1H), 5,12 (cd, $J = 6,5$, 3,0 Hz, 1H), 4,56 (cd, $J = 6,4$, 3,1 Hz, 1H), 4,51-4,44 (m, 2H), 4,23 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,98 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

35 INTERMEDIO I-89 5-((((2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolinato de metilo



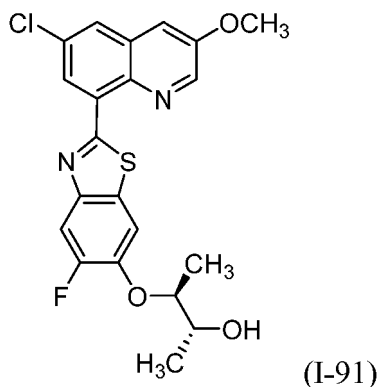
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-82. Por lo tanto, el Intermedio I-80 se hizo reaccionar con 5-aminopicolinato de metilo y se purificó por ISCO (EtOAc al 0-100 %/DCM, producto al 35 %) para proporcionar el Intermedio I-89 (rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z: 606,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,20-8,11 (m, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,78 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,0; 0,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,16 (cd, J = 6,5, 3,0 Hz, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,55 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-90 5-((((2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo



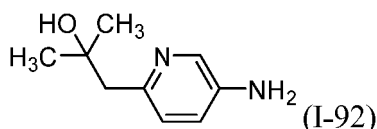
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-82. Por lo tanto, el Intermedio I-80 se hizo reaccionar con el Intermedio I-107 y se purificó por ISCO (EtOAc al 0-80 %/DCM, producto al 40 %) para proporcionar el Intermedio I-90 (rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) m/z: 607,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (s, 2H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,17 (cd, J = 6,5, 2,9 Hz, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -132,68 (s, 1F).

INTERMEDIO I-91 (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol

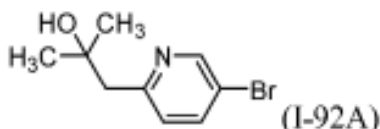


Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-78. Por lo tanto, el Intermedio I-72A se hizo reaccionar con el Intermedio I-121 y se purificó por ISCO (EtOAc al 0-70 %/DCM, producto al 30 %) para proporcionar I-91 (rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) m/z : 433,0, 435,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03-7,94 (m, 3H), 4,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88-3,77 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H) ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -133,13 (s, 1F).

INTERMEDIO I-92 1-(5-aminopiridin-2-il)-2-metilpropan-2-ol



Intermedio I-92A: 1-(5-bromopiridin-2-il)-2-metilpropan-2-ol

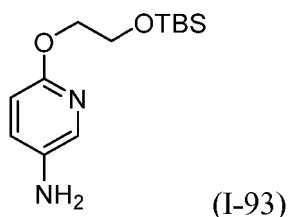


Se disolvió 5-bromo-2-metilpiridina (0,7 g, 4,07 mmol) en THF anhidro (20 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota LDA 2 M en THF (2,442 ml, 4,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a -78 °C, después se añadió acetona recién destilada (1,046 ml, 14,24 mmol) y la mezcla de reacción continuó en agitación durante 20 minutos a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno antes de que se cargara en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio I-92A (0,432 g, 1,877 mmol, rendimiento del 46,1 %). LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 232,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,1; 2,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,91 (s, 2H), 1,28-1,17 (m, 6H).

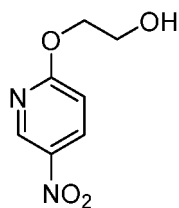
Intermedio I-92:

A una solución del Intermedio I-92A (432 mg, 1,877 mmol) disuelto en DMSO (5 ml) se le añadieron L-prolina (86 mg, 0,751 mmol), hidróxido de amonio (0,146 ml, 3,75 mmol), carbonato potásico (519 mg, 3,75 mmol) y yoduro de cobre (I) (71,5 mg, 0,375 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se recargó 3 veces con Ar y después se agitó a 90 °C durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de que se cargara en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de MeOH al 0-30 % en cloruro de metileno. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio I-92 (47 mg, 0,283 mmol, rendimiento del 15 %), en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 167,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

INTERMEDIO I-93 6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-amina



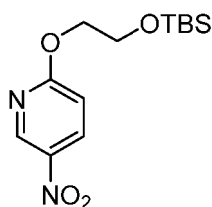
Intermedio I-93A: 2-((5-nitropiridin-2-il)oxi)etanol



(I-93A)

Se disolvió etilenglicol (0,883 ml, 15,84 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadió en porciones hidruro sódico (253 mg, 6,33 mmol, al 60 % en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C. Después, se añadió 2-fluoro-5-nitropiridina (450 mg, 3,17 mmol) disuelta en 1 ml de DMF a la mezcla de reacción y se dejó en agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc (1 x). Después, la capa orgánica se lavó con LiCl acuoso al 10 % (3 x) y salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el Intermedio I-93A, (530 mg, 2,88 mmol, rendimiento del 91 %), en forma de un aceite transparente que se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 185,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 9,0; 2,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 9,2; 0,4 Hz, 1H), 4,65-4,54 (m, 2H), 4,09-3,96 (m, 2H), 2,32 (t, J = 5,9 Hz, 1H).

Intermedio I-93B: 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-nitropiridina



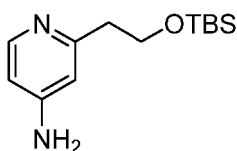
(I-93B)

El Intermedio I-93A (530 mg, 2,88 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) junto con TEA (0,521 ml, 3,74 mmol) y DMAP (70,3 mg, 0,576 mmol). Se añadió TBS-Cl (521 mg, 3,45 mmol) a la mezcla de reacción que se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con DCM (2 x). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de que se cargara en un cartucho de gel de sílice de 40 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio I-93B, (700 mg, 2,346 mmol, rendimiento del 82 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS: Método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) m/z : 299,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 9,0; 2,9 Hz, 1H), 6,80-6,72 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 3,90 (dd, J = 5,6, 4,5 Hz, 2H), 0,84-0,73 (m, 9H), 0,03--0,01 (m, 6H).

Intermedio I-93:

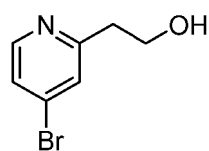
El Intermedio I-93B (700 mg, 2,346 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 ml). Se añadió Pd-C (125 mg, 0,117 mmol, 10 % en peso) a la mezcla de reacción que se evacuó y se cargó de nuevo 3 veces con 1 atm de hidrógeno y se agitó a 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró para producir el Intermedio I-93, (561 mg, 2,090 mmol, rendimiento del 89 %), en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó más adelante sin purificación adicional. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 289,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59-7,53 (m, 1H), 7,01-6,86 (m, 1H), 6,58-6,47 (m, 1H), 4,27-4,14 (m, 2H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,37-3,11 (m, 2H), 0,86-0,77 (m, 10H), 0,00 (s, 6H).

INTERMEDIO I-94 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-4-amina



(I-94)

Intermedio I-94A: 2-(4-bromopiridin-2-il)etanol

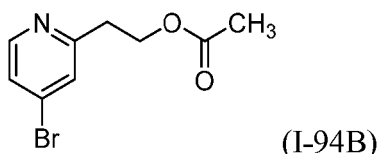


(I-94A)

Se disolvió 4-bromo-2-metilpiridina (2,5 g, 14,53 mmol) en THF anhidro (50 ml) a -78 °C. Se añadió LDA (25,4 ml, 50,9 mmol) a la mezcla de reacción que se dejó en agitación a -78 °C durante 30 minutos. Después, se añadió DMF anhidro (3,38 ml, 43,6 mmol) a la mezcla de reacción que continuó en agitación a -78 °C durante 45 minutos más.

Después, se añadió una mezcla de ácido acético (3,33 ml, 58,1 mmol)/MeOH (10 ml) a la mezcla a -78 °C seguido de borohidruro sódico (0,550 g, 14,53 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h, después se inactivó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el Intermedio I-94A que se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 201,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,4; 1,9 Hz, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Intermedio I-94B: acetato de 2-(4-bromopiridin-2-il)etilo

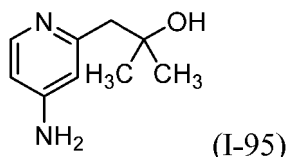


El Intermedio I-94A (2,9 g, 14,35 mmol) se disolvió en THF (50 ml). Se añadió anhídrido acético (4,06 ml, 43,1 mmol) a la mezcla de reacción seguido de DMAP (0,351 g, 2,87 mmol) y piridina (3,48 ml, 43,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con EtOAc y una solución 1,5 M de difosfato potásico y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de que se cargara en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 30 min de EtOAc al 0-80 % en hexano. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio I-94B (0,98 g, 4,01 mmol, rendimiento del 28,0 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 246,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 5,3; 1,8 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,08-1,99 (m, 3H).

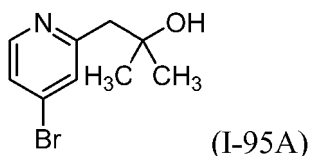
Intermedio I-94:

el Intermedio I-94B (282 mg, 3,20 mmol), 2,2,2-trifluoroacetamida (722 mg, 6,39 mmol), acetato de 2-(4-bromopiridin-2-il)etilo (780 mg, 3,20 mmol), tamices moleculares de 3 Å (250 mg, 3,20 mmol), yoduro de cobre (I) (122 mg, 0,639 mmol) y carbonato potásico (883 mg, 6,39 mmol) se disolvieron en dioxano (1 ml). El recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo 3 veces con y después se calentó a 75 °C durante 4 h. Después, se añadieron 5 ml de MeOH a la mezcla de reacción que se dejó en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en THF (30 ml). Se añadió LiOH acuoso 1 M (12,05 ml, 12,05 mmol) a la mezcla que se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió de nuevo en THF (30 ml) y se filtró a través de una capa de celite. El lecho de celite se lavó con exceso de THF. A la solución en THF (~50 ml) se le añadieron TBS-Cl (3028 mg, 20,09 mmol) e imidazol (1368 mg, 20,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de que se cargara en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 30 min de MeOH al 0-25 % en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y el aislado resultante se purificó de nuevo sobre una columna de 80 g usando NH₃ 1 M en MeOH/DCM (0-20 %, gradiente de 30 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir el Intermedio I-94 (293 mg, 1,16 mmol, rendimiento del 29 %). LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 253,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 5,6; 2,3 Hz, 1H), 4,35-4,11 (m, 2H), 3,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

INTERMEDIO I-95 1-(4-aminopiridin-2-il)-2-metilpropan-2-ol



Intermedio I-95A: 1-(4-bromopiridin-2-il)-2-metilpropan-2-ol

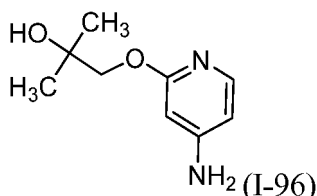


A una solución agitada de 4-bromo-2-metilpiridina (0,7 g, 4,07 mmol) en THF anhidro (20 ml) a -78 °C se le añadió LDA 2 M en THF (2,442 ml, 4,88 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a -78 °C. Después, se añadió acetona recién destilada (1,046 ml, 14,24 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó durante 20 minutos más a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de que se cargara en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio I-95A (0,588 g, 2,56 mmol, rendimiento del 62,8 %). LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 232,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 5,35-5,01 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 1,25 (s, 6H).

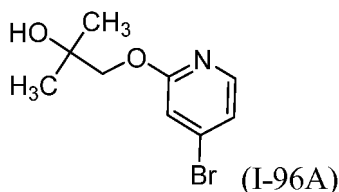
Intermedio I-95:

El Intermedio I-95A (588 mg, 2,56 mmol) se disolvió en DMSO (5 ml) junto con L-prolina (118 mg, 1,022 mmol), hidróxido de amonio (0,199 ml, 5,11 mmol), carbonato potásico (706 mg, 5,11 mmol) y yoduro de cobre (I) (97 mg, 0,511 mmol). La mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo tres veces con argón antes de que se cerrara herméticamente y se calentó a 90 °C durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de que se cargara en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de MeOH al 0-30 % en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y se purificaron de nuevo por HPLC prep. usando el Método A para producir el Intermedio I-95 (28 mg, 0,168 mmol, rendimiento del 7 %). LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 167,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,94 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 6,9; 2,3 Hz, 1H), 6,74-6,68 (m, 1H), 2,84 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

INTERMEDIO I-96 1-((4-aminopiridin-2-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol



Intermedio I-96A: 1-((4-bromopiridin-2-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

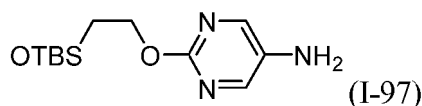


Este intermedio se preparó de acuerdo con el Procedimiento D a partir de 2-metilpropano-1,2-diol. El Intermedio I-96A se produjo con un rendimiento del 52 % después de la cromatografía en columna. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 247,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 5,5, 1,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,01 (s, 1H), 1,34 (s, 6H).

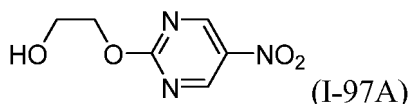
Intermedio I-96:

Este intermedio se preparó a partir del Intermedio I-96A de acuerdo con el Procedimiento E. El Intermedio I-96 se produjo con un rendimiento del 66 %. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 183,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72-7,38 (m, 1H), 6,24-6,15 (m, 1H), 6,14-5,95 (m, 2H), 5,91-5,80 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 1,15 (s, 6H).

INTERMEDIO I-97 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirimidin-5-amina



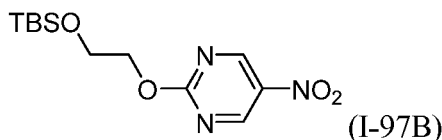
Intermedio I-97A: 2-((5-nitropirimidin-2-il)oxi)etanol



5

Se mezcló 2-cloro-5-nitropirimidina (1 g, 6,27 mmol) con etilenglicol (8 ml, 143 mmol) y se añadió DIEA (3,28 ml, 18,81 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 20 minutos y después se vertió en 30 ml de agua enfriada con hielo. Se añadieron 40 ml de EtOAc a la mezcla seguido de 20 ml de HCl acuoso 1 N. Se usó EtOAc (30 ml x 3) se usó para extraer la capa acuosa. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el Intermedio I-97A con rendimiento cuantitativo en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó más adelante sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,33 (s, 2H), 4,73-4,51 (m, 2H), 4,08-3,96 (m, 2H), 2,41 (s a, 1H).

15 Intermedio I-97B: 2-((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-nitropirimidina

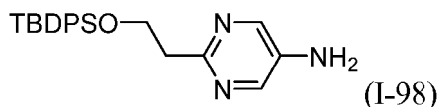


El Intermedio I-97A, (1,23 g, 6,64 mmol), se mezcló con *tert*-butilclorodimetilsilano (2,003 g, 13,29 mmol) en DCM (20 ml). Se añadió imidazol (0,905 g, 13,29 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se eliminó por filtración y la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de DCM. El filtrado se mezcló con 30 g de gel de sílice, se evaporó a sequedad y se cargó sobre CombiFlash (80 g columna, EtOAc al 0-50 %/Hexano) para la purificación. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron para dar el Intermedio I-97B, (1,73 g, 5,78 mmol, rendimiento del 87 %), en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: Método H, MS (ESI) *m/z*: 300,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,30 (2 H, s), 4,61 (2 H, dd, *J* = 5,50, 4,62 Hz), 4,02 (2 H, dd, *J* = 5,61; 4,73 Hz), 0,88 (9H, s), 0,09 (6H, s).

Intermedio I-97:

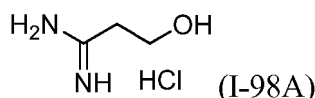
El Intermedio I-97B, (1,73 g, 5,78 mmol), se disolvió en THF (40 ml). Después, a la solución se le añadió Pd-C húmedo (0,307 g, 0,289 mmol, 10 % en peso). Después, la mezcla se evacuó y se cargó de nuevo 3 veces con hidrógeno, y la mezcla se agitó a 1 atm de H₂ durante 7 horas a temperatura ambiente.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

INTERMEDIO I-98 2-((2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)pirimidin-5-amina



40

Intermedio I-98A: 3-hidroxiopropanimidamida, HCl



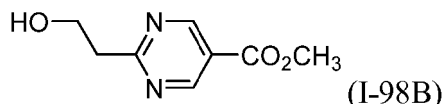
45

A una mezcla de MeOH (5 ml, 124 mmol)/tolueno (30,1 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (3,00 ml, 42,2 mmol) lentamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió 3-hidroxiopropanonitrilo (1,5 g, 21,10 mmol) disuelto en 5 ml de tolueno y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente amoníaco 7 N en MeOH (15,07 ml, 106 mmol) durante 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con 2:1

50

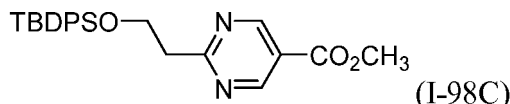
de tolueno/MeOH. El filtrado se concentró para producir el Intermedio I-98A con rendimiento cuantitativo. El producto se usó más adelante sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,70 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

5 Intermedio I-98B: 2-(2-hidroxietil)pirimidin-5-carboxilato de metilo



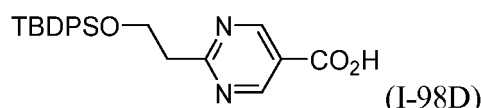
10 El Intermedio I-98A (8,9 g, 71,4 mmol) se disolvió en DMF (200 ml). Mientras se agitaba la solución a temperatura ambiente, se añadió (Z)-2-(dimetoximetil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato sódico (16,5 g, 83 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y con calor. Después, el residuo resultante se suspendió en una mezcla 10:1 de DCM:MeOH y se pasó a través de una capa de gel de sílice/celite que se lavó con 500 ml de una solución adicional 10:1 de DCM/MeOH. El filtrado se concentró para producir el Intermedio I-98B (10,5 g, 57,6 mmol, rendimiento del 81 %), en forma de un aceite de color rojo. El producto se usó más adelante sin purificación adicional. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 183,0 (M+H) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,16 (s, 2H), 4,69 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,03-3,79 (m, 5H), 3,12 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

20 Intermedio I-98C: 2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)pirimidin-5-carboxilato de metilo



25 A la solución del Intermedio I-98B (4 g, 21,96 mmol) en THF (80 ml) se le añadió DMAP (0,134 g, 1,098 mmol), TEA (7,65 ml, 54,9 mmol) y TBDPS-Cl (8,46 ml, 32,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente seguido de evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice sobre una columna de gel de sílice de 120 g usando éter de petróleo, cloroformo y EtOAc como eluyente. Primero, se usó un eluyente de cloroformo al 0-100 % en éter de petróleo seguido de un eluyente de EtOAc al 0-100 % en cloroformo. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio I-98C (7,5 g, 17,9 mmol, rendimiento del 82 %), en forma de un aceite incoloro. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 421,2 (M+H) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,16 (s, 2H), 7,73-7,28 (m, 10H), 4,22 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,30 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,98-0,94 (m, 9H).

35 Intermedio I-98D: ácido 2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)pirimidin-5-carboxílico



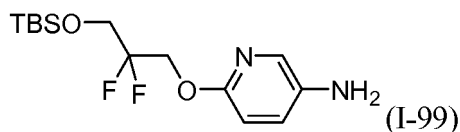
40 El Intermedio I-98C (2,14 g, 5,09 mmol) se disolvió en THF (60 ml). Se añadió LiOH acuoso 1 M (15,26 ml, 15,26 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mayor parte del THF se concentró a presión reducida y la mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico al 10 % a pH 4-5 y después se extrajo 3 veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el Intermedio I-98D, (2,07 g, 5,09 mmol, rendimiento del 100 %), en forma de un vidrio transparente. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 407,2 (M+H) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,13 (s, 2H), 7,76-7,23 (m, 10H), 4,19 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,90 (s, 9H).

45 Intermedio I-98:

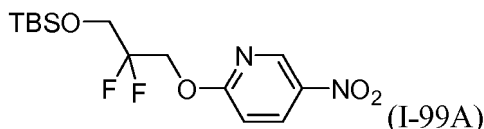
50 El Intermedio I-98D (5,5 g, 13,53 mmol) se disolvió en THF (350 ml). Se añadió TEA (9,43 ml, 67,6 mmol) a la mezcla seguido de fosforazidato de difenilo (9,31 g, 33,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C en un condensador de reflujo durante 22 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua (175 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 15 minutos. La mayor parte del THF se eliminó por evaporación a presión reducida y después la mezcla se diluyó con agua y una pequeña cantidad de salmuera y se extrajo 3 veces con un total de ~500 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de que se cargara en una columna de 330 g que se eluyó con un gradiente de MeOH al 0-20 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio I-98, (1,135 g, 3,01 mmol, rendimiento del 22 %), en forma de un aceite de color naranja. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 378,2. (M+H) $^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (s, 2H), 7,59-7,53 (m, 4H), 7,47-7,31 (m, 6H), 5,76 (s, 2H), 4,02

(t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,92 (s, 9H).

INTERMEDIO I-99 6-(3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoropropoxi)piridin-3-amina



Intermedio I-99A: 2,2-difluoro-3-((5-nitropiridin-2-il)oxi)propan-1-ol

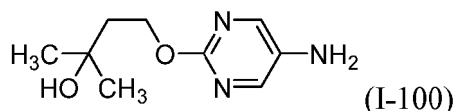


Se disolvió 2,2-difluoropropano-1,3-diol (394 mg, 3,52 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió hidruro sódico (77 mg, 1,934 mmol, 60 % en peso) a la mezcla a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Después, se añadió 2-fluoro-5-nitropiridina (250 mg, 1,758 mmol) disuelta en 1 ml de DMF a la mezcla de reacción que se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con LiCl acuoso al 10 % (3 x), y salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir 2,2-difluoro-3-((5-nitropiridin-2-il)oxi)propano en forma de un aceite de color amarillo. Al intermedio en bruto disuelto en DCM (9 ml) se le añadieron TEA (1137 µl, 8,16 mmol) y DMAP (39,9 mg, 0,326 mmol) seguido de TBS-Cl (738 mg, 4,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después, se añadieron 5 ml de MeOH a la mezcla de reacción que se dejó en agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con DCM (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 40 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir el Intermedio I-99A (204 mg, 0,586 mmol, rendimiento del 36 %) en forma de un aceite transparente. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 349,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (dd, $J = 2,9, 0,4$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 9,1; 2,8$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 9,0; 0,4$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,85 (t, $J = 12,2$ Hz, 2H), 0,81-0,78 (m, 9H), 0,00 (s, 6H).

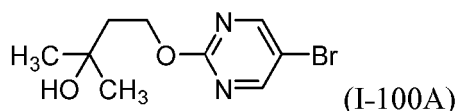
Intermedio I-99:

El Intermedio I-99A (204 mg, 0,586 mmol) se disolvió en EtOAc (10 ml). Se añadió Pd-C (18,69 mg, 0,176 mmol, 10 % en peso) a la solución y el matraz se evacuó y se cargó de nuevo 3 veces con 1 atm de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 1 atm de hidrógeno durante 18 h y después se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con exceso de EtOAc. El filtrado se concentró para producir el Intermedio I-99 con rendimiento cuantitativo en forma de un aceite de color verde. El producto se usó más adelante sin purificación adicional. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 319. (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,54 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,63-6,50 (m, 1H), 4,45 (t, $J = 12,5$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

INTERMEDIO I-100 4-((5-aminopirimidin-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol, HCl

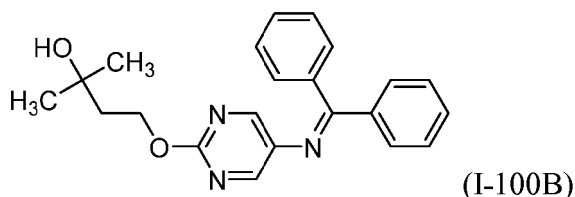


Intermedio I-100A: 4-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol



Este intermedio se preparó de acuerdo con el Procedimiento A a partir de 3-metilbutano-1,3-diol. El Intermedio I-100A se produjo con un rendimiento del 68 % después de la cromatografía sobre gel de sílice. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 263,0. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 2H), 4,56 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,05 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,34 (s, 6H).

Intermedio I-100B: 4-((5-((difenilmetileno)amino)pirimidin-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol

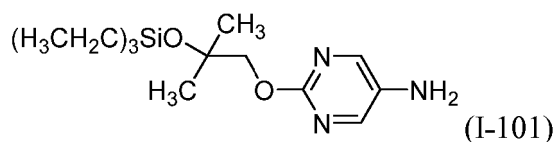


Este intermedio se preparó de acuerdo con el Procedimiento B a partir del Intermedio I-100A. El Intermedio I-100B se produjo con un rendimiento del 81 % después de la cromatografía sobre gel de sílice. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 362,1.

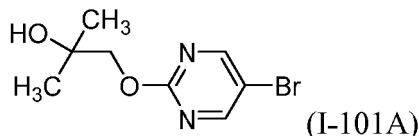
Intermedio I-100:

El Intermedio I-100 se proporcionó a partir del Intermedio I-100B en rendimiento del 77 % de acuerdo con el Procedimiento C. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 198,1.

INTERMEDIO I-101 2-((2-metil-2-((trietilsilil)oxi)propoxi)pirimidin-5-amina

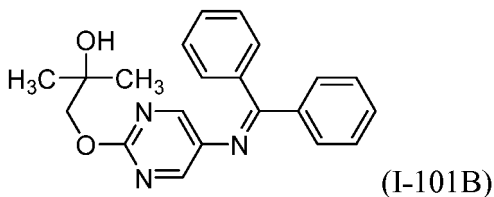


Intermedio I-101A: 1-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol



Este intermedio se preparó de acuerdo con el Procedimiento A a partir de 2-metilpropano-1,2-diol. El Intermedio I-101A se produjo con un rendimiento del 29 % después de la cromatografía sobre gel de sílice. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 249,0. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 1,38 (s, 6H).

Intermedio I-101B: 1-((5-((difenilmetileno)amino)pirimidin-2-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol



Este intermedio se preparó de acuerdo con el Procedimiento B a partir del Intermedio I-101A. El Intermedio I-101B se produjo con un rendimiento del 58 % después de la cromatografía sobre gel de sílice. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 348,2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (s, 2H), 7,81-7,67 (m, 2H), 7,58-7,35 (m, 6H), 7,19-7,02 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 1,34 (s, 6H).

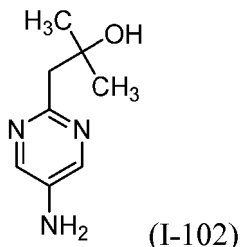
Intermedio I-101:

El Intermedio I-101B (152 mg, 0,438 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml)/THF (5,00 ml). Se añadió HCl 1 M (1,0 ml, 1,0 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente 3 veces con tolueno. El residuo resultante se disolvió en DCM anhidro (5 ml) junto con base de Hunig (0,534 ml, 3,06 mmol). Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trietilsililo (347 mg, 1,311 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla se inactivó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con DCM (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en

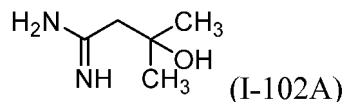
cloruro de metileno antes de que se cargara en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de MeOH al 0-25 % en cloruro de metileno. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio I-101 (42 mg, 0,141 mmol, rendimiento del 32,3 %). *LC-MS*: Método H, MS (ESI) *m/z*: 298,2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 1,38 (s, 6H), 0,98-0,93 (m, 6H), 0,67-0,57 (m, 9H).

5

INTERMEDIO I-102 1-(5-aminopirimidin-2-il)-2-metilpropan-2-ol



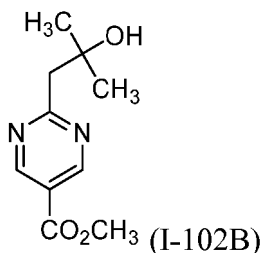
10 Intermedio I-102A: 3-hidroxi-3-metilbutanimidamida, HCl



Este intermedio se sintetizó a partir de 3-hidroxi-3-metilbutanonitrilo usando el método descrito para sintetizar el Intermedio I-98A. El Intermedio I-102A se proporcionó con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,54 (s, 2H), 1,36-1,00 (m, 6H).

15

Intermedio I-102B: 2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirimidin-5-carboxilato de metilo

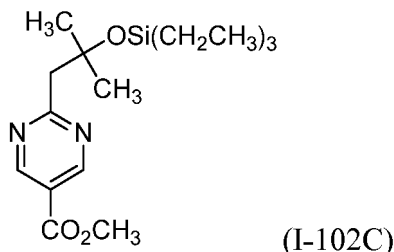


20

Este intermedio se sintetizó a partir de I-102A usando el procedimiento descrito para el Intermedio I-98B. El Intermedio I-102B se produjo con un rendimiento del 58 % después de la cromatografía. *LC-MS*: Método H, MS (ESI) *m/z*: 211,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,18 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 1,17 (s, 6H).

25

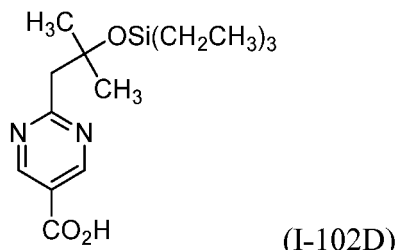
Intermedio I-102C: 2-(2-metil-2-((trietilsilil)oxi)propil)pirimidin-5-carboxilato de metilo



A una solución del Intermedio I-102B (0,7 g, 3,33 mmol) y 2,6-lutidina (0,776 ml, 6,66 mmol) en DCM (16,65 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de trietilsililo (1,408 g, 5,33 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con DCM (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 40 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir el Intermedio I-102C (0,629 g, 1,938 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un aceite transparente. *LC-MS*: Método H, MS (ESI) *m/z*: 325,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,22 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 1,37 (s, 6H), 0,94 - 0,81 (m, 9H), 0,56 (c, $J = 8,1$ Hz, 7H).

35

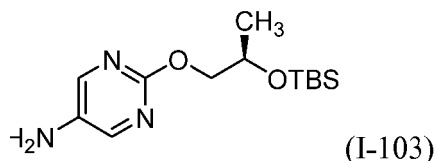
Intermedio I-102D: ácido 2-(2-metil-2-((trietilsilil)oxi)propil)pirimidin-5-carboxílico



- 5 El Intermedio I-102C (0,629 g, 1,938 mmol) se disolvió en THF (20 ml). Se añadió LiOH acuoso 1 M (5,82 ml, 5,82 mmol) a la mezcla de reacción que se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. la mayor parte del THF se eliminó por evaporación y la mezcla de reacción se acidificó a pH 4-5 con ácido cítrico al 10 % y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se filtró y se concentró para producir el Intermedio I-102D (0,6 g, 1,623 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un vidrio transparente. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 311,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,84 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 0,53-0,40 (m, 6H).

Intermedio I-102:

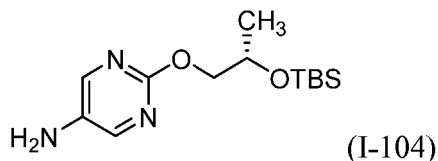
- 15 Este intermedio se sintetizó a partir de I-102D de acuerdo con el procedimiento descrito para la conversión del Intermedio I-98D en el Intermedio I-98. El Intermedio I-102 se produjo con un rendimiento del 78 % después de la cromatografía. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 168,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,16 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).
- 20 INTERMEDIO I-103 (R)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)pirimidin-5-amina



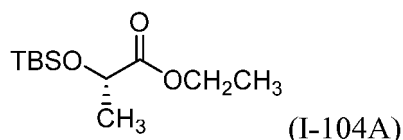
- 25 Este intermedio se preparó a partir de 2-hidroxipropanoato de (R)-etilo de la misma manera que se describe para el Intermedio I-104 a continuación. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 284,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 2H), 4,20-4,06 (m, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 1,17 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,01 (d, J = 6,2 Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 284,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-104 (S)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)pirimidin-5-amina

30



Intermedio I-104A: 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanoato de (S)-etilo

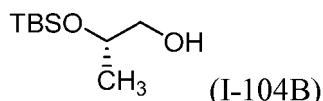


35

- 2-Hidroxipropanoato de (S)-etilo (1,50 g, 12,70 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento I usando DCM como disolvente para proporcionar el Intermedio I-104A (2,3 g, 9,90 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,35-4,28 (m, 1H), 4,18 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

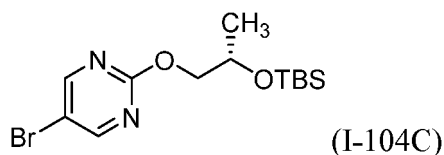
40

Intermedio I-104B: (S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol



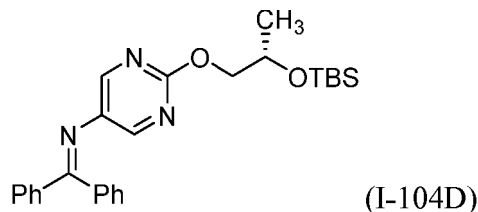
El Intermedio I-104A (2,2 g, 9,47 mmol) se disolvió en THF (100 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. A la mezcla de reacción se le añadió DIBAL-H (23,67 ml, 23,67 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de que se inactivara con sal de Rochelle saturada. La mezcla de reacción inactivada se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y después se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-104B con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,87-3,77 (m, J = 2,6 Hz, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,32-3,21 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Intermedio I-104C: (S)-5-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)pirimidina



Se disolvió trifetilfosfina (2,88 g, 10,98 mmol) en THF (143 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió DIAD (1,941 ml, 9,98 mmol) y mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 minutos a 0 °C. El Intermedio I-104B (1,9 g, 9,98 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 minutos a 0 °C. Después, se añadió 5-bromopirimidin-2-ol (1,5 g, 8,57 mmol) a la mezcla de reacción que se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno antes de cargarla en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 30 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio I-104C (1,9 g, 5,47 mmol, rendimiento del 55 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (d, J = 8,1 Hz, 5H). LC-MS: Método H, MS (ESI) *m/z*: 349,1 (M+H)⁺.

Intermedio I-104D: (S)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-N-(difenilmetileno)pirimidin-5-amina

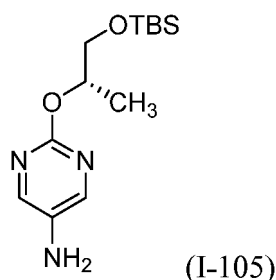


Este intermedio se sintetizó a partir del Intermedio I-104C usando el Procedimiento B. El Intermedio I-104D se produjo con un rendimiento del 78 % después de la cromatografía. LC-MS: Método H, MS (ESI) *m/z*: 448,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 2H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,53-7,30 (m, 6H), 7,16-7,06 (m, 2H), 4,31-4,11 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 1H), 1,22 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (d, J = 9,9 Hz, 6H).

Intermedio I-104:

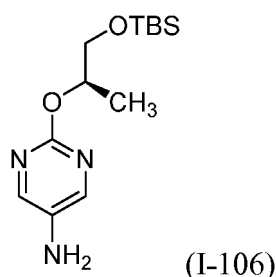
El Intermedio I-104D (1,9 g, 4,24 mmol) se disolvió en 90:10:0,1 de MeOH/agua/TFA (14 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se basificó con una solución de fosfato dipotásico 1,5 M y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 30 min de MeOH al 0-15 % en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir el Intermedio I-104 (210 mg, 0,741 mmol, rendimiento del 17 %). LC-MS: TR = 1,01 min, LC-MS: Método H, MS (ESI) *m/z*: 284,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,16-3,83 (m, J = 7,4, 5,6 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

INTERMEDIO I-105 (S)-2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)oxi)pirimidin-5-amina

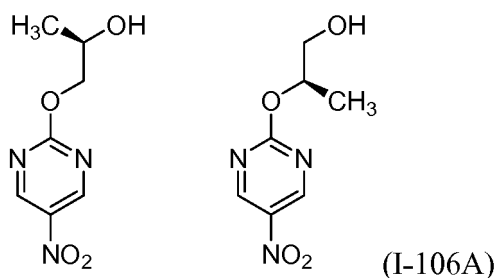


Este intermedio se preparó a partir de (S)-propano-1,2-diol usando la misma secuencia de reacción que se describe para el Intermedio I-106 a continuación. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 284,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 2H), 5,04 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 10,3; 5,5 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 10,3; 5,7 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,03 (s, 3H).

INTERMEDIO I-106 (R)-2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)oxi)pirimidin-5-amina

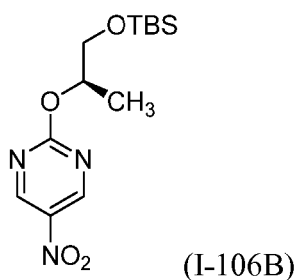


Intermedio I-106A: (R)-2-((5-nitropirimidin-2-il)oxi)propan-1-ol, (R)-1-((5-nitropirimidin-2-il)oxi)propan-2-ol



A un vial que contenía 2-cloro-5-nitropirimidina (300 mg, 1,9 mmol) se le añadió DMF (3 ml) seguido de (R)-propano-1,2-diol (0,5 ml, 6,81 mmol). Después, se añadió carbonato potásico (520 mg, 3,76 mmol) a la mezcla de reacción que se dejó en agitación vigorosamente a 65 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (0,323 ml, 5,64 mmol), se diluyó con EtOAc y se filtró sobre una capa de gel de sílice. El filtrado se concentró antes de purificarse por ISCO (Columna Gold de 40 g, EtOAc al 0-100 %/Hex) para proporcionar el Intermedio I-106A en forma de una mezcla de regioisómeros (64 mg, 0,32 mmol, rendimiento del 17 %). LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 199,6 (M+H)⁺.

Intermedio I-106B: (R)-2-((1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)oxi)-5-nitropirimidina



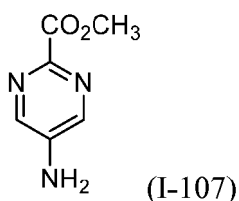
El Intermedio I-106A (64,0 mg, 0,321 mmol) se disolvió en THF (5 ml) junto con TEA (0,224 ml, 1,607 mmol) y DMAP (7,85 mg, 0,064 mmol). Se añadió TBS-Cl (242 mg, 1,607 mmol) a la mezcla de reacción que se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó con

un gradiente de 15 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir el Intermedio I-106B (67 mg, 0,214 mmol, rendimiento del 66,5 %). *LC-MS*: Método H, MS (ESI) *m/z*: 314,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,22 (s, 2H), 5,38 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,83-3,64 (m, 2H), 0,80-0,77 (m, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,03 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 314,1 (M+H).

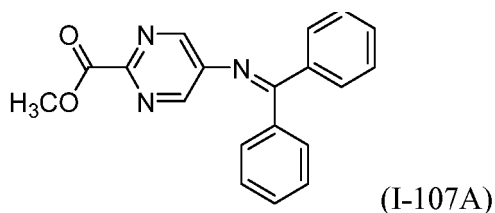
Intermedio I-106:

El Intermedio I-106B (67 mg, 0,214 mmol) se disolvió en EtOAc (10 ml). Se añadió Pd-C húmedo (22,75 mg, 0,021 mmol, 10 % en peso) a la mezcla de reacción que se dejó en agitación a 1 atm de hidrógeno durante 6 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para producir el Intermedio I-106 (55 mg, 0,194 mmol, rendimiento del 91 %). El producto se usó más adelante sin purificación adicional. *LC-MS*: Método H, MS (ESI) *m/z*: 284,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 2H), 5,11-4,82 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,28 (s a, 2H), 1,28 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,83-0,77 (m, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,03 (s, 3H).

INTERMEDIO I-107 5-Aminopirimidin-2-carboxilato de metilo



Intermedio I-107A: 5-((difenilmetileno)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo

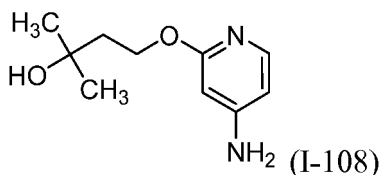


Se hizo reaccionar 5-bromopirimidin-2-carboxilato de acuerdo con el Procedimiento B para proporcionar el Intermedio I-107A (3,1 g, 9,77 mmol, rendimiento del 70,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. *LC-MS*: Método H, MS (ESI) *m/z*: 318,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 2H), 7,82 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,72-7,32 (m, 6H), 7,13 (s a, 2H), 4,04 (s, 3H).

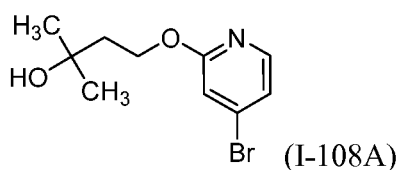
Intermedio I-107:

El Intermedio I-107A (0,2 g, 0,630 mmol) se solvató en una mezcla de THF (5 ml) y MeOH (5,00 ml). A esta solución se le añadió HCl acuoso 1 M (1,576 ml, 1,576 mmol). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se lavó con 4:1 de EtOAc/Hexanos (3 x) y después se concentró para proporcionar el intermedio de sal HCl de aminopirimidina. Este intermedio en bruto se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho HCO₃⁻ con soporte sólido (PL-HCO₃ MP SCE) para formar la base libre. El cartucho se lavó con MeOH y la solución resultante se concentró para producir el Intermedio I-107 (0,065 g, 0,42 mmol, rendimiento del 67 %). *LC-MS*: Método H, MS (ESI) *m/z*: 154,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 2H), 6,38 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

INTERMEDIO I-108 4-((4-aminopiridin-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol



Intermedio I-108A: 4-((4-bromopiridin-2-il)oxi)-2-metilbutan-2-ol

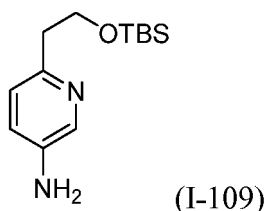


Este intermedio se preparó de acuerdo con el Procedimiento D a partir de 3-metilbutano-1,3-diol. El Intermedio I-108A se produjo con un rendimiento del 80 % después de la cromatografía. *LC-MS*: Método H, MS (ESI) *m/z*: 261,9. (M+H)⁺.
 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 5,5, 1,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,00 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H).

Intermedio I-108:

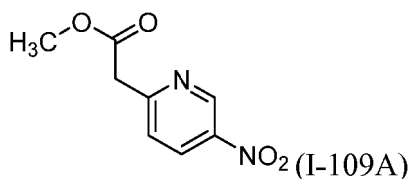
10 El Intermedio I-108 se preparó a partir de Intermedio I-108A de acuerdo con el Procedimiento E. El Intermedio I-108 se produjo con un rendimiento del 61 % después de la cromatografía. *LC-MS*: Método H, MS (ESI) *m/z*: 197,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 5,7; 2,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,76 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,13 (s, 6H).

15 INTERMEDIO I-109 6-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-amina



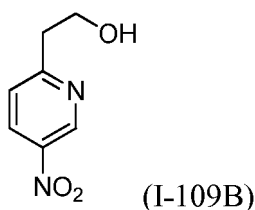
Intermedio I-109A: 2-(5-nitropiridin-2-il)acetato de metilo

20



Se disolvió malonato de *tert*-butil metilo (2,64 g, 15,14 mmol) se disolvió en THF (50 ml). Se añadió hidruro sódico (0,605 g, 15,14 mmol) en porciones a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min a temperatura ambiente. Después, a la mezcla se le añadió 2-cloro-5-nitropiridina (2,0 g, 12,61 mmol) disuelta en 10 ml de THF y la mezcla se dejó en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente antes de que se inactivara con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en 30 ml de 2:1 de DCM/TFA y se agitó durante 1,5 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con una solución 1,5 M de fosfato potásico y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de que se cargara en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 30 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir el Intermedio I-109A (1,06 g, 5,40 mmol, rendimiento del 42,8 %), en forma de un aceite de color amarillo. *LC-MS*: Método H, MS (ESI) *m/z*: 197,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,41 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 8,6; 2,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

Intermedio I-109B: 2-(5-nitropiridin-2-il)etanol

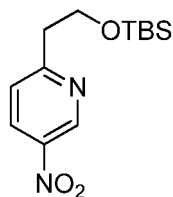


40

Este intermedio se preparó a partir de Intermedio I-109A usando el Procedimiento F. El Intermedio I-109B se proporcionó con rendimiento cuantitativo y se llevó a continuación sin purificación. *LC-MS*: Método H, MS (ESI) *m/z*: 169,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 9,30 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 8,6; 2,6 Hz, 1H), 7,64-7,49 (m,

1H), 3,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H).

Intermedio I-109C: 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-nitropiridina



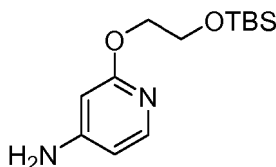
(I-109C)

El Intermedio I-109B se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento I usando THF como disolvente para proporcionar el Intermedio I-109C (0,150 g, 0,531 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 283,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,27 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 8,6$; 2,6 Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,92 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Intermedio I-109:

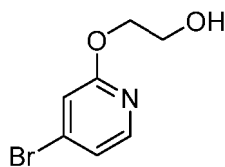
El Intermedio I-109C (0,150 g, 0,531 mmol) se disolvió en etanol (5,3 ml) y se añadió Pd-C (0,113 g, 0,106 mmol, 10 % en peso) a la solución seguido de formiato amónico (0,167 g, 2,66 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a reflujo durante 3 horas y después se filtró sobre celite y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-109 (0,075 g, 0,297 mmol, rendimiento del 56 %). LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 253,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 3,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,69-3,54 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

INTERMEDIO I-110 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)piridin-4-amina



(I-110)

Intermedio I-110A: 2-((4-bromopiridin-2-il)oxi)etanol



(I-110A)

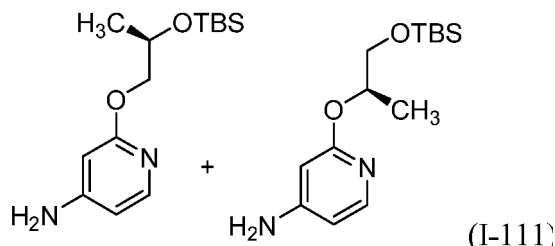
Este intermedio se preparó de acuerdo con el Procedimiento D a partir de etano-1,2-diol. El Intermedio I-110A se produjo con un rendimiento del 78 % después de la cromatografía. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 219,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 5,5$, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,51-4,47 (m, 2H), 4,01-3,87 (m, 2H), 3,16 (s, 1H).

Intermedio I-110:

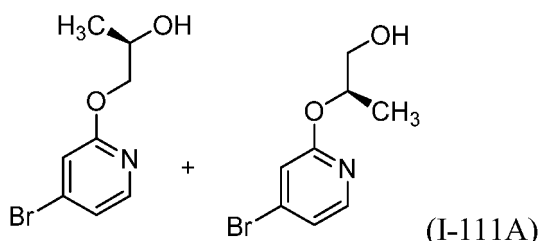
El Intermedio I-110A se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento E para proporcionar el intermedio de 4-aminopiridina que se llevó a continuación sin purificación adicional. A una solución del intermedio de 4-aminopiridina en bruto (205 mg, 1,330 mmol) disuelto en THF (5 ml) se le añadieron DMAP (32,5 mg, 0,266 mmol) y TEA (0,927 ml, 6,65 mmol) seguido de TBS-Cl (1002 mg, 6,65 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de que se cargara en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de NH₃ 2 M al 0-25 %/MeOH en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían el producto deseado se extrajeron con bicarbonato sódico saturado (3 x) para eliminar el clorhidrato de trietilamina, se lavaron con salmuera (1 x), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para producir el Intermedio I-110 (70 mg, 0,261 mmol, rendimiento del 20 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 269,4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89-7,58 (m, 1H), 6,27-6,08 (m, 1H), 6,02-5,63 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

INTERMEDIO I-111 (R)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)piridin-4-amina, (R)-2-((1-((*tert*-

butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)oxi)piridin-4-amina (mezcla regioisomérica)



- 5 Intermedio I-111A: (R)-1-((4-bromopiridin-2-il)oxi)propan-2-ol, (R)-2-((4-bromopiridin-2-il)oxi)propan-1-ol (mezcla de regioisómeros)

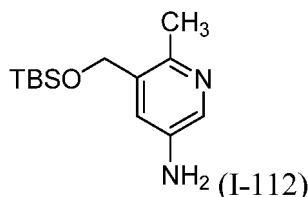


- 10 Este intermedio se preparó a partir de (R)-propano-1,2-diol usando el Procedimiento D. El Intermedio I-111A se proporcionó en forma de una mezcla de regioisómeros con rendimiento cuantitativo. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 233,9 (M+H)⁺.

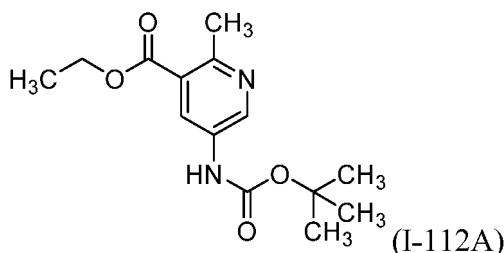
Intermedio I-111:

- 15 El Intermedio I-111A se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento E para proporcionar los intermedios de 4-aminopiridina en forma de una mezcla de regioisómeros. A la mezcla en bruto de regioisómeros de 4-aminopiridina (302 mg, 1,8 mmol) disueltos en THF (5 ml) se le añadieron DMAP (43,9 mg, 0,359 mmol) y TEA (1,251 ml, 8,98 mmol) seguido de TBS-Cl (1353 mg, 8,98 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante
- 20 18 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de que se cargara en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de NH₃ 2 M al 0-25 %/MeOH en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir el Intermedio I-111 en forma de una mezcla (327 mg, 1,2 mmol, rendimiento del 65 %). LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 283,0 (M+H)⁺.

25 INTERMEDIO I-112 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-3-amina



- 30 Intermedio I-112A: 5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilnicotinato de etilo



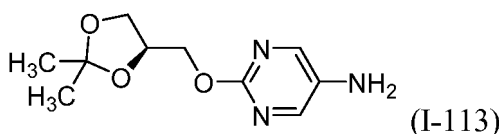
- 35 Carbamato de *tert*-butilo (605 mg, 5,16 mmol), 5-bromo-2-metilnicotinato de etilo (420 mg, 1,72 mmol), xanthphos (100 mg, 0,172 mmol), Pd₂(dba)₃ (158 mg, 0,172 mmol), carbonato de cesio (1121 mg, 3,44 mmol) y carbamato de *tert*-butilo (605 mg, 5,16 mmol) se disolvieron en dioxano (10 ml) en un vial de presión nominal, y se evacuó y se cargó de nuevo 3 veces con Ar. Después, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 h. Después, la mezcla de

reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno antes de que se cargara en un cartucho de gel de sílice de 4 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir el Intermedio I-112A con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,32-8,24 (m, 1H), 6,49-6,31 (m, 1H), 4,31 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

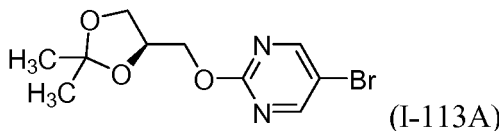
Intermedio I-112:

El Intermedio I-112A (555 mg, 1,4 mmol) se disolvió en DCM (10 ml)/TFA (2,5 ml) y la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró para producir el intermedio de aminopiridina desprotegida. Este intermedio en bruto se disolvió en THF (20 ml) a 0 °C en atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota LAH 1 M en THF (12,94 ml, 12,94 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con 0,5 ml de agua, 1 ml de NaOH 3 N y después 5 ml de agua. Se añadió sulfato de magnesio a la mezcla inactivada, que se agitó durante 10 minutos antes de que se filtrara a través de celite y se concentró para producir el intermedio de alcohol. Al alcohol en bruto disuelto en DCM (10 ml) se le añadió imidazol (308 mg, 4,53 mmol) seguido de TBS-Cl (634 mg, 4,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno antes de que se cargara en un cartucho de gel de sílice de 12 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir el Intermedio I-112 (22 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 3 %). LC-MS: Método H, MS (ESI) *m/z*: 253,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-113 (R)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-5-amina

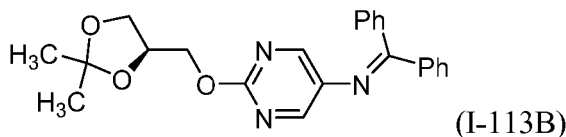


Intermedio I-113A: (R)-5-bromo-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidina



Se hizo reaccionar (R)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (189 mg, 1,429 mmol) con 5-bromopirimidin-2-ol (250 mg, 1,429 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio I-104C. Después de la cromatografía sobre gel de sílice, el Intermedio I-113A (315 mg, 1,089 mmol, rendimiento del 76 %) se produjo en forma de un aceite incoloro. LC-MS: Método H, MS (ESI) *m/z*: 290,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,15 (dd, *J* = 8,6; 6,4 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 8,5; 5,6 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

Intermedio I-113B: (R)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-(difenilmetileno)pirimidin-5-amina



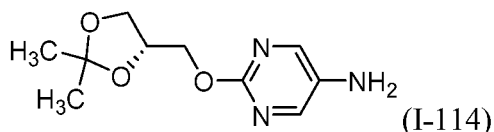
El Intermedio I-113A ((315 mg, 1,089 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento B para proporcionar el Intermedio I-113B, (300 mg, 1,089 mmol, rendimiento del 71 %). LC-MS: Método H, MS (ESI) *m/z*: 390,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,16-7,09 (m, 2H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,91 (dd, *J* = 8,6; 5,7 Hz, 1H), 1,45-1,41 (m, 3H), 1,39-1,35 (m, 3H).

Intermedio I-113:

El Intermedio I-113B (300 mg, 0,770 mmol) se solvató en MeOH con TFA al 0,1 % (8 ml) y la solución se agitó vigorosamente. Después de 30 min de agitación, la mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de intercambio iónico de PL-HCO₃ y se lavó con MeOH para eliminar el TFA. La solución resultante se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar una mezcla 1:1 de Intermedio I-113 y benzofenona (115 mg, 0,631 mmol, rendimiento del 82 %). El intermedio se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, MS (ESI) *m/z*: 226,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 4,30-

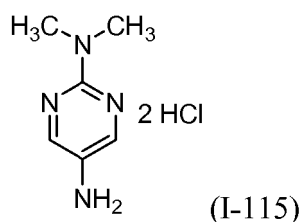
4,21 (m, 1H), 4,15 (dd, $J = 8,6$; 6,2 Hz, 1H), 3,93 (dd, $J = 8,5$; 5,8 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

INTERMEDIO I-114 (S)-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-5-amina

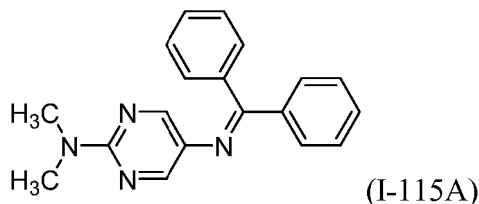


El Intermedio I-114 se preparó usando la misma secuencia de reacción que se ha descrito para I-113. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 226,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 4,15 (dd, $J = 8,6$; 6,2 Hz, 1H), 3,93 (dd, $J = 8,5$; 5,8 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

INTERMEDIO I-115 N2,N2-dimetilpirimidin-2,5-diamina, 2 HCl



Intermedio I-115A: N5-(difenilmetileno)-N2,N2-dimetilpirimidin-2,5-diamina

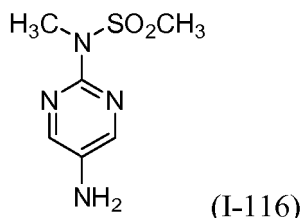


Se hizo reaccionar 5-bromo-N,N-dimetilpirimidin-2-amina (200 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento B para proporcionar el Intermedio I-115A, (70 mg, 0,23 mmol, rendimiento del 24 %) después de la cromatografía. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 303,2 (M+H)⁺.

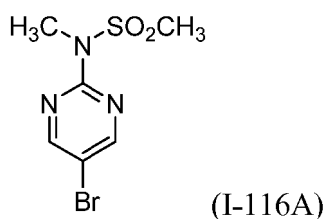
Intermedio I-115:

El Intermedio I-115A se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento C para proporcionar el Intermedio I-115 con rendimiento cuantitativo. Este intermedio se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 138,9 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-116 N-(5-aminopirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida



Intermedio I-116A: N-(5-bromopirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida

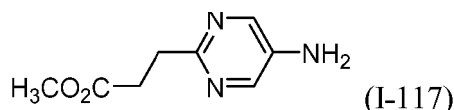


A una solución de 5-bromo-N-metilpirimidin-2-amina (2,55 g, 13,56 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C se le añadió NaH (0,705 g, 17,63 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Después, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,864 g, 16,27 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) a 0 °C y después se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Este residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno antes de que se cargara en una columna de 80 g que se eluyó con MeOH al 1 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir el Intermedio I-116A (1,26 g, rendimiento del 35 %). LC-MS: Método H, MS (ESI) *m/z*: 268,0 (M+H)⁺.

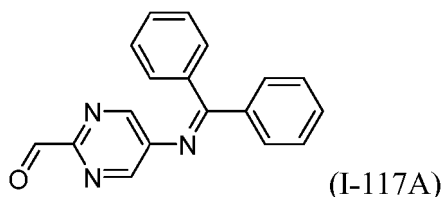
Intermedio I-116:

El Intermedio I-116A se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento B para proporcionar el intermedio de imina deseado después de la cromatografía sobre gel de sílice. Este intermedio de imina se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento C para proporcionar el producto deseado que se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, MS (ESI) *m/z*: 203,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-117 3-(5-aminopirimidin-2-il)propanoato de metilo

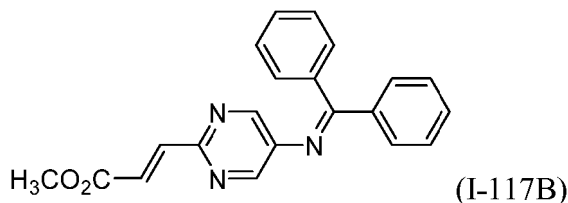


Intermedio I-117A: 5-((difenilmetileno)amino)pirimidin-2-carbaldehído



El Intermedio I-107A (1,1 g, 3,47 mmol) se disolvió en THF (50 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió DIBAL-H (10,40 ml, 10,40 mmol) a la mezcla que se dejó en agitación durante 1 hora a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó con sal de Rochelle saturada a -78 °C y la suspensión resultante se dejó en agitación durante una noche en una corriente de Ar. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró a través de celite y se concentró para producir el Intermedio I-117A con rendimiento cuantitativo. LC-MS: Método H, MS (ESI) *m/z*: 154,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Intermedio I-117B: 3-(5-((difenilmetileno)amino)pirimidin-2-il)acrilato de (E)-metilo

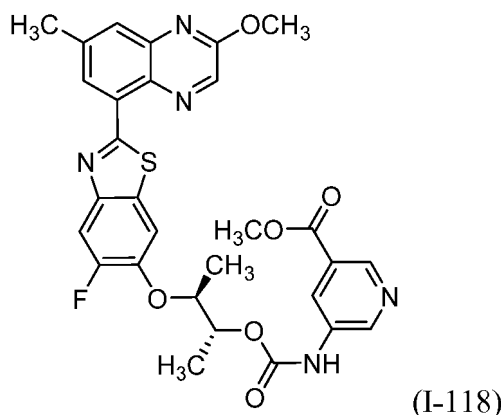


Se disolvió 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (0,190 g, 1,044 mmol) en THF (10 ml). Se añadió hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (0,042 g, 1,044 mmol) a la solución a 0 °C y la solución se dejó en agitación a 0 °C durante 20 minutos. Después, se añadió el Intermedio I-117A (0,25 g, 0,870 mmol) disuelto en 2 ml de THF a la mezcla de reacción a 0 °C que después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio I-117B (250 mg, 0,728 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, MS (ESI) *m/z*: 344,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 2H), 7,84-7,71 (m, 3H), 7,60 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,55-7,29 (m, 8H), 7,17-7,09 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

Intermedio I-117:

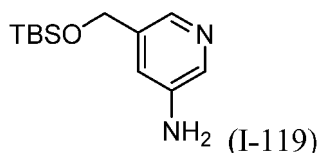
El Intermedio I-117B (170 mg, 0,495 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml)/agua (0,5 ml). Se añadió TFA (0,038 ml, 0,495 mmol) a la solución que se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró. Después, el intermedio de anilina libre resultante se disolvió en etanol (10 ml)/acetato de etilo (10 ml) y se añadió base de Hunig (0,432 ml, 2,473 mmol) a la solución. Después, se añadió Pd-C húmedo (25 mg, 0,235 mmol, 10 % en peso) a la mezcla de reacción que se evacuó y se cargó de nuevo 3 veces con 1 atm de hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h a 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de celite, se concentró y el residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 12 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de MeOH al 0-20 % en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio I-117 (30 mg, 0,166 mmol, rendimiento del 34 %). LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 182,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s a, 2H), 3,22 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,4 Hz, 2H).

INTERMEDIO I-118 5-((((2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)nicotinato de metilo



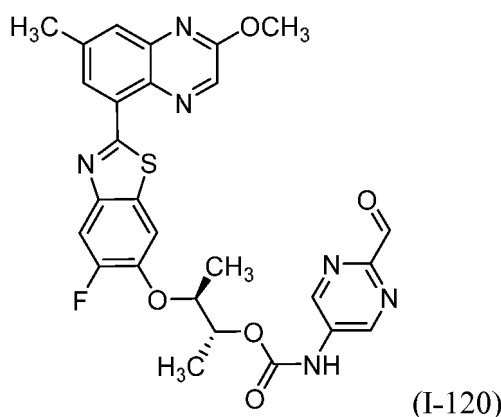
El Intermedio I-118 se preparó a partir de Intermedio I-72 y 5-aminonicotinato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la tabla de ejemplos de carbamato que se muestra a continuación. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 593,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-119 5-((((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-amina



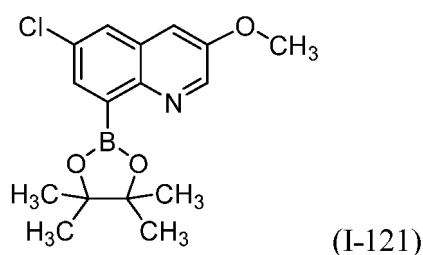
Se disolvió 5-aminonicotinato de metilo (250 mg, 1,643 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. Se añadió LAH (6,57 ml, 6,57 mmol, 1 M en THF) gota a gota a la solución durante 2 minutos. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua a 0 °C (1 ml) seguido de la adición de NaOH 1 M (2 ml) y 4 ml más de agua. La mezcla de reacción inactivada se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y después se añadió sulfato de magnesio. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para producir el alcohol intermedio. Este intermedio de alcohol en bruto se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento I para producir el Intermedio I-119 (251 mg, 1,05 mmol, rendimiento del 65 %) después de la cromatografía sobre sílice. LCMS: Método H, MS (ESI) m/z : 239,2 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-120 (2-formilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

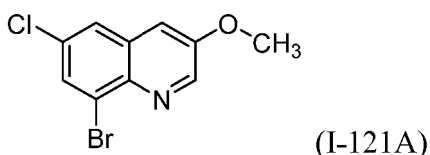


El Intermedio I-86 (16 mg, 0,027 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se enfrió a -78°C . Se añadió DIBAL-H (0,135 ml, 0,135 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota que después se dejó en agitación a -78°C durante 1 hora. Después, la mezcla se inactivó con sal de Rochelle saturada y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el Intermedio I-120 (5 mg, 8,89 μmol , rendimiento del 32,9 %). El producto se usó más adelante sin purificación adicional. LC-MS: Método H, MS (ESI) m/z : 562,9 (M+H)⁺. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,92 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,53-8,28 (m, 2H), 7,77-7,60 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,17-5,05 (m, 1H), 4,66-4,46 (m, 1H), 4,13-3,83 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,47-1,39 (m, 3H), 1,35-1,33 (m, 3H).

INTERMEDIO I-121 6-cloro-3-metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina



Intermedio I-121A: 8-bromo-6-cloro-3-metoxiquinolina

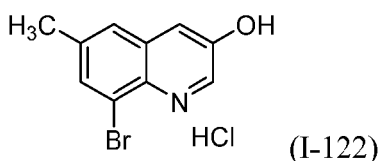


El Intermedio I-122 (2 g, 6,78 mmol), carbonato potásico (2,81 g, 20,3 mmol) y yoduro de metilo (0,848 ml, 13,6 mmol) se disolvieron en acetona (67,8 ml) y se calentaron a 50°C en un tubo cerrado herméticamente. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar I-121A (2,04 g, 7,48 mmol) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : 272/274 (M+H)⁺.

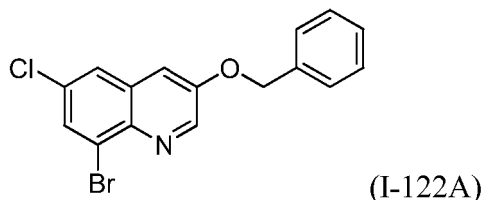
Intermedio I-121:

El Intermedio I-121A (1 g, 3,67 mmol), bispinacolatodiboro (1,86 g, 7,34 mmol), acetato potásico (0,900 g, 9,17 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,240 g, 0,294 mmol) se almacenaron en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (18,4 ml) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130°C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 80 g, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en DCM, seguido de MeOH al 0 a 20 % en DCM) para dar el Intermedio I-121 (368 mg, 1,15 mmol, 31,4 %) en forma de un sólido de color pardo: LC-MS: Método H, TR = 0,81 min, MS (ESI) m/z : 237,9 (masa observada de ácido borónico, M+H)⁺.

INTERMEDIO I-122 8-bromo-6-cloroquinolin-3-ol, HCl



Intermedio I-122A: 3-(benciloxi)-8-bromo-6-cloroquinolina

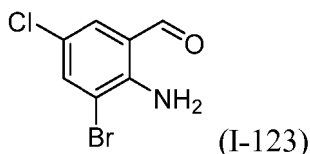


El Intermedio I-123 (5 g, 21,32 mmol), 2-(benciloxi)acetaldehído (3,20 g, 21,3 mmol) y solución de metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 46,9 ml, 23,5 mmol) se disolvieron en MeOH (42,6 ml) y se calentaron a reflujo. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado, se concentró parcialmente al vacío y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 330 g, gradiente de 30 minutos de EtOAc del 0 al 17 % en hexanos) para dar el Intermedio I-122A (4,97 g, 14,3 mmol, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H); LC-MS: Método H, TR = 1,46 min, MS (ESI) m/z : 348/350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

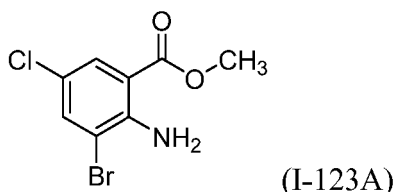
Intermedio I-122:

El Intermedio I-122A (4,87 g, 14 mmol) y pentametilbenceno (14,5 g, 98 mmol) se disolvieron en DCM (279 ml) y se enfriaron a -78°C . Después, se añadió tricloruro de boro (1 M en heptano, 36,3 ml, 36,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos y HCl 1 N y se dejó en agitación durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración por succión, aclarando con agua y hexanos para dar el Intermedio I-122 (3,39 g, 11,5 mmol, 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino: ^1H RMN (400 MHz, MeOH_d) δ 8,59 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); LC-MS: Método H, TR = 0,92 min, MS (ESI) m/z : 258/260 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

INTERMEDIO I-123 2-amino-3-bromo-5-clorobenzaldehído

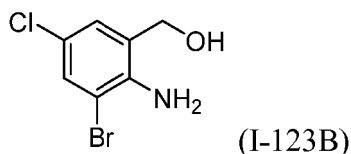


Intermedio I-123A: 2-amino-3-bromo-5-clorobenzoato de metilo



Se disolvieron 2-amino-5-clorobenzoato de metilo (18,1 g, 97 mmol) y NBS (17,3 g, 97 mmol) en AcOH (195 ml) y se calentaron a 120°C . Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Después, la reacción se interrumpió con agitación vigorosa con NaHCO_3 saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-123A (25,7 g, 97 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 3,92 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z : 264/266 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-123B: (2-amino-3-bromo-5-clorofenil)metanol

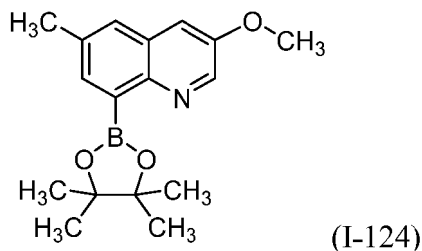


El Intermedio I-123A (25,7 g, 97 mmol) se disolvió en THF (324 ml). Se añadió borohidruro de litio (4,23 g, 194 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante 30 minutos. No se disolvió todo el borohidruro de litio, por lo que se añadió cuidadosamente HCl concentrado para acelerar el proceso de inactivación. Después, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el Intermedio I-123B (23,9 g, 101 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,72 (s a, 2H), 4,68 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,63 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H); LC-MS: Método H, TR = 1,11 min, MS (ESI) *m/z*: 236/238 (M+H)⁺.

Intermedio I-123:

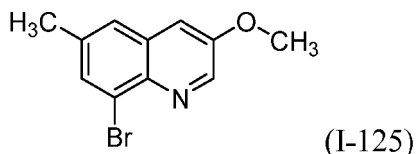
El Intermedio I-123B (23,9 g, 101 mmol) se disolvió en CHCl₃ (674 ml). Se añadió dióxido de manganeso (17,6 g, 202 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de calentar durante 2 días, se añadió más cantidad de dióxido de manganeso (17,6 g, 202 mmol) y el calentamiento se continuó. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-123 (22 g, 94 mmol, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,79 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (s a, 2H); LC-MS: Método H, TR = 1,27 min, el compuesto no se ionizó.

INTERMEDIO I-124: 3-metoxi-6-metil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

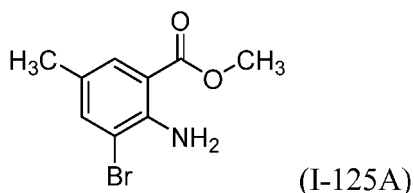


El Intermedio I-125 (183 mg, 0,726 mmol), bispinacolatodiboro (369 mg, 1,45 mmol), acetato potásico (178 mg, 1,82 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (47,4 mg, 0,058 mmol) se almacenaron en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (7,26 ml) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en DCM y después MeOH del 0 al 20 % en DCM) para dar el Intermedio I-124 (108 mg, 0,36 mmol, 50 %) en forma de un sólido de color pardo: LC-MS: Método H, TR = 0,80 min, MS (ESI) *m/z*: 218,0 (ácido borónico observado, M+H)⁺.

INTERMEDIO I-125 8-bromo-3-metoxi-6-metilquinolina



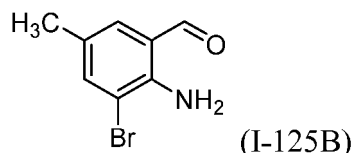
Intermedio I-125A: 2-amino-3-bromo-5-metilbenzoato de metilo



Se disolvió ácido 2-amino-3-bromo-5-metilbenzoico (3,8 g, 16,5 mmol) en MeOH (33,0 ml). Se añadió cuidadosamente cloruro de tionilo (3,62 ml, 49,6 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C. Después de agitar

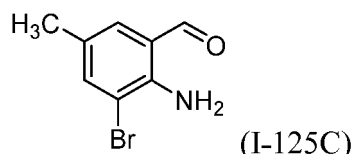
durante 8 días, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-125A (3,38 g, 13,9 mmol, 84 %) en forma de un aceite de color naranja: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,14 (s a, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) *m/z*: 244/246 (M+H)⁺.

Intermedio I-125B: (2-amino-3-bromo-5-metilfenil)metanol



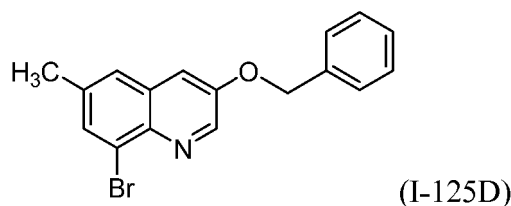
El Intermedio I-125A (3,38 g, 13,8 mmol) se disolvió en THF (46,2 ml). Se añadió borohidruro de litio (0,603 g, 27,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante 30 minutos. No se disolvió todo el borohidruro de litio, por lo que se añadió cuidadosamente HCl concentrado para acelerar el proceso de inactivación. Después, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el Intermedio I-125B (2,85 g, 13,2 mmol, 95 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,53 (s a, 2H), 2,22 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,00 min, MS (ESI) *m/z*: 216/218 (M+H)⁺.

Intermedio I-125C: 2-amino-3-bromo-5-metilbenzaldehído



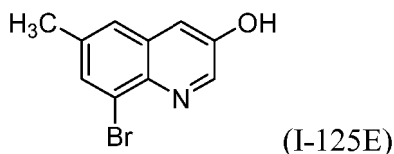
El Intermedio I-125B (2,85 g, 13,2 mmol) se disolvió en CHCl₃ (88 ml). Se añadió dióxido de manganeso (6,88 g, 79 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-125C (2,72 g, 12,7 mmol, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,78 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,49 (s a, 2H), 2,28 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,26 min, MS (ESI) *m/z*: 214/216 (M+H)⁺.

Intermedio I-125D: 3-(benciloxi)-8-bromo-6-metilquinolina



El Intermedio I-125C (2,72 g, 12,7 mmol), 2-(benciloxi)acetaldehído (1,91 g, 12,7 mmol) y metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 28,0 ml, 13,98 mmol) se disolvieron en MeOH (50,8 ml) y se calentaron a reflujo. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl saturado, se concentró parcialmente al vacío y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 220 g, gradiente de 41 minutos de EtOAc del 0 al 40 % en hexanos) para dar el Intermedio I-125D (1,86 g, 5,67 mmol, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,39-7,33 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) *m/z*: 328/330 (M+H)⁺.

Intermedio I-125E: 8-bromo-6-metilquinolin-3-ol

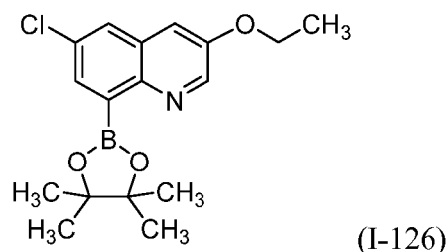


El Intermedio I-125D (1,86 g, 5,67 mmol) y pentametilbenceno (5,88 g, 39,7 mmol) se disolvieron en DCM (113 ml) y se enfriaron a -78 °C. Se añadió tricloruro de boro (1 M en heptano, 14,7 ml, 14,7 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos y HCl 1 N y se dejó en agitación durante 1 hora. La capa acuosa aún contenía producto según se determinó por LCMS. La capa acuosa se neutralizó con NaOH hasta aproximadamente pH 7 y se formaron cantidades copiosas de precipitado. El precipitado se recogió por filtración por succión para dar I-125E (829 mg, 3,48 mmol, 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino: ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,82 min, MS (ESI) m/z: 238/240 (M+H)⁺.

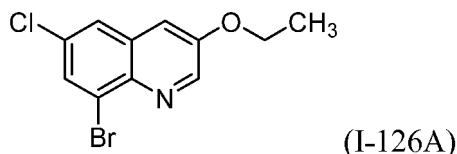
Intermedio I-125:

el Intermedio I-125E (200 mg, 0,728 mmol), K₂CO₃ (302 mg, 2,18 mmol) y yoduro de metilo (91 µl, 1,46 mmol) se disolvieron en acetona (7,29 ml) y se calentaron a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-125 (207 mg, 0,82 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,06 min, MS (ESI) m/z: 252/254 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-126 6-cloro-3-etoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina



Intermedio I-126A: 8-bromo-6-cloro-3-etoxiquinolina

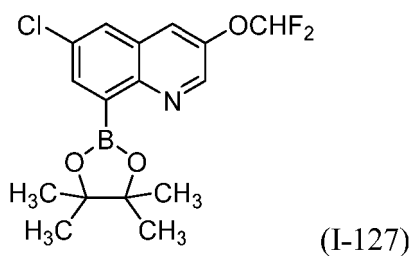


El Intermedio I-122 (300 mg, 1,02 mmol), K₂CO₃ (422 mg, 3,05 mmol) y yodoetano (163 µl, 2,03 mmol) se disolvieron en Acetona (10 ml) y se calentaron a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-126A (319 mg, 1,11 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,17 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 1,52 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z: 286/288 (M+H)⁺.

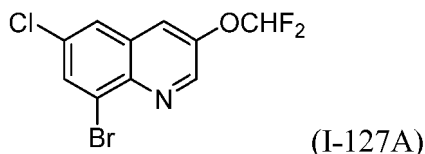
Intermedio I-126:

El Intermedio I-126A (319 mg, 1,11 mmol), bispinacolatodiboro (565 mg, 2,23 mmol), acetato potásico (273 mg, 2,78 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (72,7 mg, 0,089 mmol) se almacenaron en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (5,67 ml) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 80 g, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en DCM, seguido de MeOH al 0 a 20 % en DCM) para dar el Intermedio I-126 (114 mg, 0,343 mmol, 31 %) en forma de un sólido de color pardo: LC-MS: Método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) m/z: 251,9 (masa observada de ácido borónico, M+H)⁺.

INTERMEDIO I-127 6-cloro-3-(difluorometoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina



Intermedio I-127A: 8-bromo-6-cloro-3-(difluorometoxi)quinolina

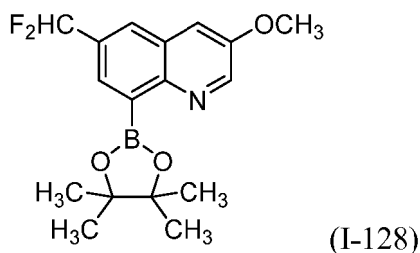


El Intermedio I-122 (0,5 g, 1,7 mmol) y K_2CO_3 (1,17 g, 8,48 mmol) se suspendieron en DMF (17 ml) y se calentaron a 100 °C. Después, se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (1,03 g, 6,78 mmol). Después de calentar durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron 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 de EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) para dar el Intermedio I-127A (342 mg, 1,11 mmol, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88-6,49 (m, 1H); LCMS: Método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z : 308/310 (M+H) $^+$.

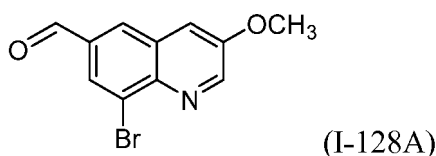
Intermedio I-127:

El Intermedio I-127A (340 mg, 1,1 mmol), bispinacolatodiboro (560 mg, 2,2 mmol), acetato potásico (270 mg, 2,76 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (72,0 mg, 0,088 mmol) se almacenaron en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (5,51 ml) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 80 g, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en DCM, seguido de MeOH al 0 a 20 % en DCM) para dar el Intermedio I-127 (175 mg, 0,492 mmol, 45 %) en forma de un sólido de color pardo: LC-MS: Método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z : 274,1 (masa observada de ácido borónico, M+H) $^+$.

INTERMEDIO I-128 6-(difluorometil)-3-metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

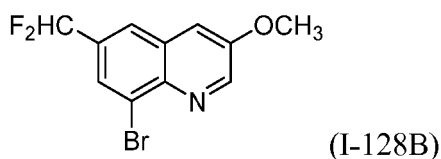


Intermedio I-128A: 8-bromo-3-metoxiquinolina-6-carbaldehído



El Intermedio I-125 (152 mg, 0,602 mmol) y dióxido de selenio (401 mg, 3,61 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (3,01 ml) y se calentaron a 180 °C en el microondas durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. Después, los sólidos se suspendieron en DCM y el material insoluble se eliminó por filtración por succión para dar el Intermedio I-128A (170 mg, 0,639 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanco: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,15 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,89 min, MS (ESI) m/z : 266/268 (M+H) $^+$.

Intermedio I-128B: 8-bromo-6-(difluorometil)-3-metoxiquinolona

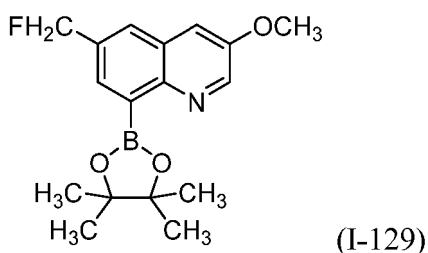


El Intermedio I-128A (50 mg, 0,188 mmol) y deoxofluor (104 μ l, 0,564 mmol) se disolvieron en DCM (940 μ l). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con agua y después se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturada y después con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio I-128B (37 mg, 0,129 mmol, 68 %) en forma de un sólido de color blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,96-6,64 (t, J = 56 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H); LC-MS: Método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z : 288/290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

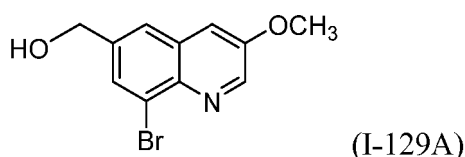
Intermedio I-128:

El Intermedio I-128B (37 mg, 0,128 mmol), bispinacolatodiboro (65,2 mg, 0,257 mmol), acetato potásico (31,5 mg, 0,321 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (8,39 mg, 10,3 μ mol) se almacenaron en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (642 μ l) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 $^\circ\text{C}$ en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-128. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa: LC-MS: Método H, TR = 0,80 min, MS (ESI) m/z : 254,1 (masa observada de ácido borónico, $\text{M}+\text{H}$) $^+$.

INTERMEDIO I-129 6-(fluorometil)-3-metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolona

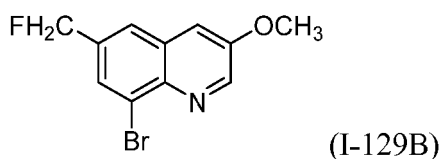


Intermedio I-129A: (8-bromo-3-metoxiquinolona-6-il)metanol



El Intermedio I-128A (50 mg, 0,188 mmol) se disolvió en MeOH (1,88 ml) y se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. Después, se añadió borohidruro sódico (14,2 mg, 0,376 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-129A (38,6 mg, 0,144 mmol, 77 %) en forma de un sólido de color blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,89 (t, J = 5,6 Hz, 1H); LC-MS: Método H, TR = 0,73 min, MS (ESI) m/z : 268/270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio I-129B: 8-bromo-6-(fluorometil)-3-metoxiquinolona



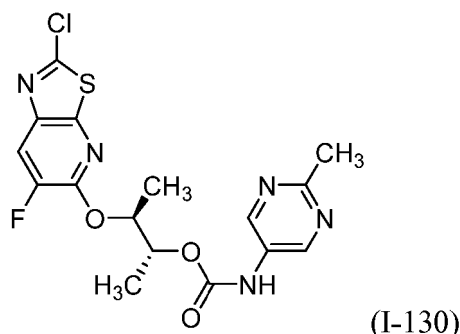
El Intermedio I-129A (38 mg, 0,142 mmol) y Deoxofluor (78 μ l, 0,425 mmol) se disolvieron en DCM (709 μ l). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con agua y después se extrajo tres

veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturada y después con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio I-129B (29 mg, 0,109 mmol, 77 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,62-5,48 (t, *J* = 48 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,94 min, MS (ESI) *m/z*: 270/272 (M+H)⁺.

Intermedio I-129:

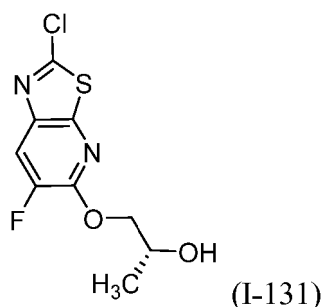
- 10 El Intermedio I-129B (29 mg, 0,107 mmol), bispinacolatodiboro (54,5 mg, 0,215 mmol), acetato potásico (26,3 mg, 0,268 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,01 mg, 8,59 μmol) se almacenaron en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (537 μl) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el
- 15 Intermedio I-129, que se usó directamente para la siguiente etapa: LC-MS: Método H, TR = 0,68 min, MS (ESI) *m/z*: 236,1 (masa observada de ácido borónico, M+H)⁺

INTERMEDIO I-130 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

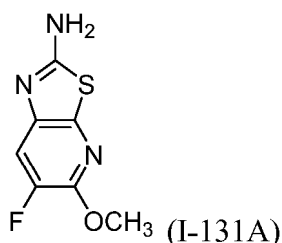


- 20 El Intermedio I-72A (300 mg, 0,937 mmol) se disolvió en THF (18,7 ml). Después, se añadió solución de fosgeno (al 15 % en tolueno, 7,14 ml, 9,37 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se almacenó en HIVAC durante 3 horas. La mezcla de reacción se disolvió en THF (18,7 ml). Se añadieron 2-
- 25 metilpirimidin-5-amina (123 mg, 1,12 mmol) y piridina (758 μl, 9,37 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio I-130 (327 mg, 0,796 mmol, 85 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s a, 2H), 7,66 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,55 (s a, 1H), 5,14 (dd, *J* = 6,5; 3,0 Hz, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,40
- 30 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,95 min, MS (ESI) *m/z*: 411,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-131 (R)-1-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ol

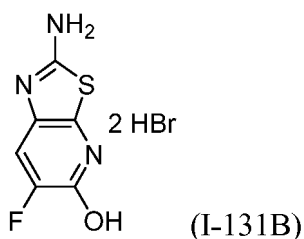


- 35 Intermedio I-131A: 6-fluoro-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-amina



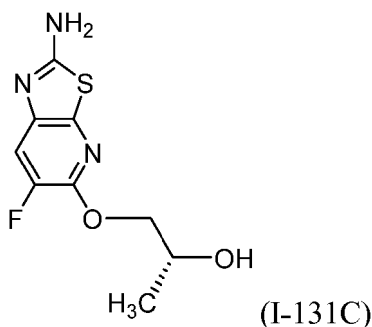
Se disolvió tiocianato potásico (0,738 g, 7,59 mmol) en ácido acético (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se disolvió 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-amina (1,079 g, 7,59 mmol) en ácido acético (1,667 ml) y se añadió gota a gota. Se disolvió bromo (0,782 ml, 15,18 mmol) en ácido acético (1,667 ml) y se añadió gota a gota a la reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua y se neutralizó con NaOH 1 N. La solución acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-131A (1,496 g, 7,51 mmol, rendimiento del 99 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,14 (s a, 2H), 4,03 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,65 min, MS (ESI) *m/z*: 200,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-131B: 2-amino-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-ol, 2bromhidrato



El Intermedio I-131A (0,500 g, 2,510 mmol) se disolvió en una solución de HBr en ácido acético (1,704 ml, 15,06 mmol, 33 % en peso) y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-131B (0,88 g, 2,54 mmol, rendimiento del 101 %) en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, MeOH₄) δ 7,66 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H) LC-MS: método H, TR = 0,45 min, MS (ESI) *m/z*: 186,1 (M+H)⁺.

Intermedio I-131C: (R)-1-((2-amino-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ol



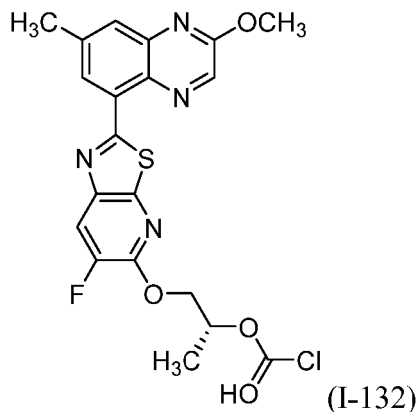
A una solución del Intermedio I-131B (1,00 g, 2,88 mmol) en tetrahidrofurano (23,05 ml) se le añadió 2,2-dióxido de (R)-4-metil-1,3,2-dioxatolano (0,478 g, 3,46 mmol) seguido de carbonato potásico (1,195 g, 8,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 60 °C durante 3 h y después a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió lentamente ácido sulfúrico (0,768 ml, 14,41 mmol) seguido de agua (0,156 ml, 8,65 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 N y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-131C (0,284 g, 1,167 mmol, rendimiento del 40,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,09 (s a, 2H), 4,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,58 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,59 min, MS (ESI) *m/z*: 244,1 (M+H)⁺.

Intermedio I-131:

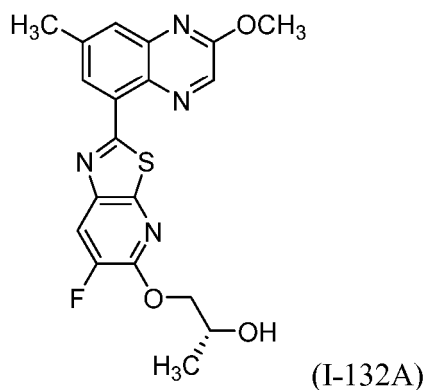
Se disolvieron cloruro de cobre (II) (0,658 g, 4,89 mmol) y nitrito de *t*-butilo (0,582 ml, 4,89 mmol) en MeCN (11,51 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio I-131C (0,700 g, 2,88 mmol) se disolvió en MeCN (17,27 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó sobre ISCO usando una columna de 12 g con un gradiente al 0-100 % de EtOAc en hexanos para dar el Intermedio I-131 (0,698 g, 2,66 mmol, rendimiento del 92 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 2H), 3,86-3,71 (m, 1H), 2,25 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 1,39-1,24 (m, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) *m/z*: 263,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-132 carbonocloridato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-

il)oxi)propan-2-ilo



5 Intermedio I-132A: (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiázolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ol

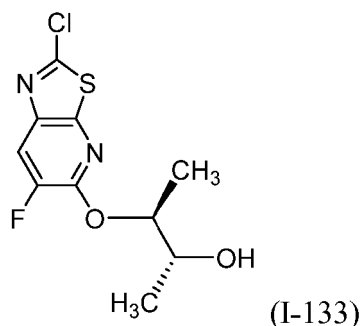


10 El Intermedio I-9 (0,343 g, 1,142 mmol) y el Intermedio I-131 (0,300 g, 1,142 mmol) se disolvieron en DMF (11,42 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,056 g, 0,069 mmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa 3 M de Na_2CO_3 (0,381 ml, 1,142 mmol) y la 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 purificó sobre ISCO usando una columna de 24 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio I-132A (0,223 g, 0,557 mmol, rendimiento del 48,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 4,55 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,38 (s a, 2H), 4,13 (s, 4H), 2,65 (s a, 3H), 1,35 (d, J = 5,9 Hz, 3H). LCMS: método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) m/z : 401,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

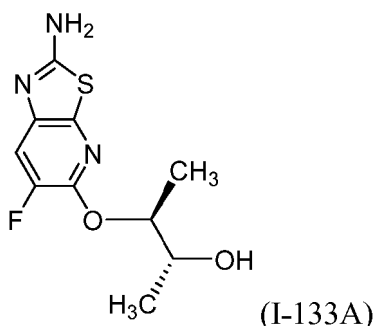
20 Intermedio I-132:

20 A una solución de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiázolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ol (0,098 g, 0,245 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,863 ml, 1,224 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó completamente y la muestra permaneció al vacío durante una noche para dar el Intermedio I-132 (0,113 g, 0,244 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este intermedio se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 1,37 min, MS (ESI) m/z : 463,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

INTERMEDIO I-133 (2R,3S)-3-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ol



Intermedio I-133A: (2R,3S)-3-((2-amino-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ol



5

A una solución del Intermedio I-131B (150 mg, 0,432 mmol) en DMF (1729 μ l) se le añadió 2,2-dióxido de (4R,5R)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatolano (79 mg, 0,519 mmol) seguido de carbonato potásico (179 mg, 1,297 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 60 °C durante 3 h y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. La solución resultante se concentró a presión reducida para producir un aceite de color oscuro. Este residuo se disolvió en THF (1729 μ l) y ácido sulfúrico (69,1 μ l, 1,297 mmol) seguido de agua (23,36 μ l, 1,297 mmol). Esta mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que se diluyera con NaOH 1 N y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-133A (0,11 g, 0,428 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, MeOH_d) δ 7,42 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,12-5,02 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,63 min, MS (ESI) m/z : 258,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

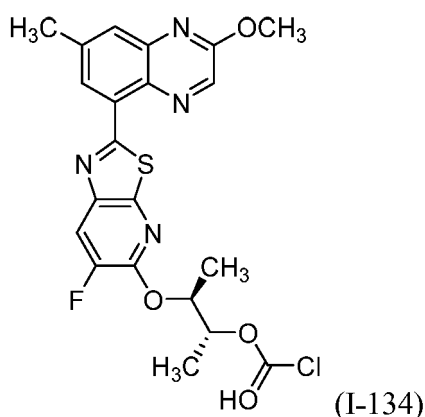
Intermedio I-133:

20

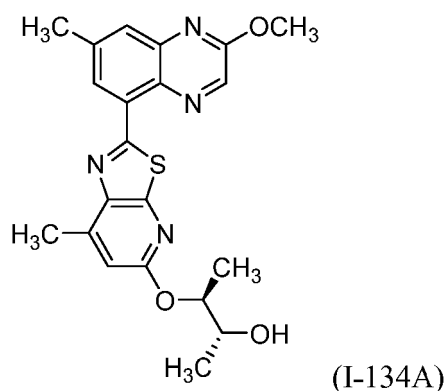
Se disolvieron cloruro de cobre (II) (0,588 g, 4,37 mmol) y nitrito de t-butilo (0,589 ml, 4,96 mmol) en MeCN (11,66 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio I-133A (0,750 g, 2,92 mmol) se disolvió en MeCN (17,49 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó sobre ISCO usando una columna de 40 g con un gradiente al 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir el Intermedio I-133 (0,722 g, 2,61 mmol, rendimiento del 90 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 6,4; 3,1 Hz, 1H), 4,12 (ddd, J = 6,4, 4,7, 3,2 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,95, MS (ESI) m/z : 277,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

INTERMEDIO I-134 carbonocloridato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)thiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo

30



Intermedio I-134A: (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiázolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ol



5

El Intermedio I-9 (0,067 g, 0,224 mmol) y el Intermedio I-133 (0,062 g, 0,224 mmol) se disolvieron en DMF (2,241 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (10,98 mg, 0,013 mmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa 3 M de Na_2CO_3 (0,075 ml, 0,224 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. Se purificó sobre ISCO usando una columna de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio I-134A (0,090 g, 0,219 mmol, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,37 (dd, J = 6,4; 2,9 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,46 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 5H). LC-MS: método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) m/z : 415,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

15

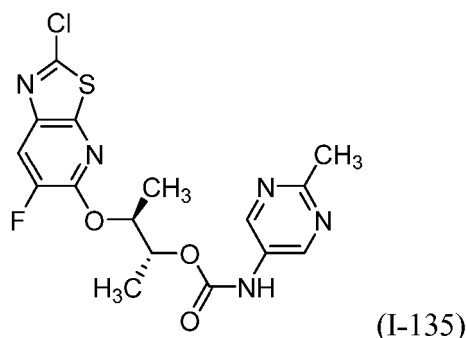
Intermedio I-134:

A una solución del Intermedio I-134A (0,045 g, 0,109 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución al 15 % de fosgeno en tolueno (0,383 ml, 0,543 mmol) y la mezcla se agitó temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó completamente para producir el Intermedio I-134 (0,052 g, 0,098 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 1,46 min, MS (ESI) m/z : 477,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

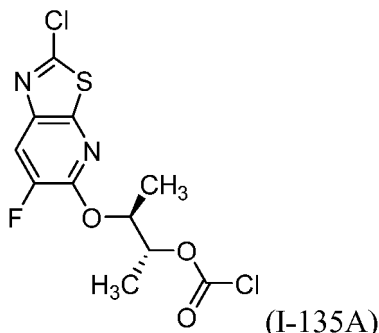
20

25

INTERMEDIO I-135 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo



Intermedio I-135A: carbonocloridato de (2R,3S)-3-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo

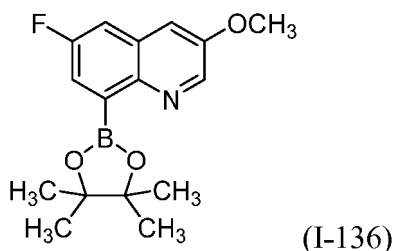


A una solución del Intermedio I-133 (0,030 g, 0,108 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución al 15 % de fosgeno en tolueno (0,382 ml, 0,542 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó completamente para dar el Intermedio I-135A (0,035 g, 0,103 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 1,46 min, MS (ESI) m/z: 340,0 (M+H)⁺.

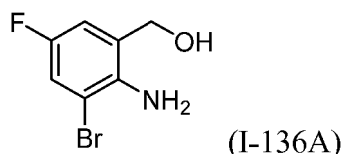
Intermedio I-135:

Se disolvieron 2-metilpirimidin-5-amina (0,023 g, 0,206 mmol) y piridina (0,083 ml, 1,032 mmol) en DCM (2 ml). A esta solución se le añadió el Intermedio I-135A (0,035 g, 0,103 mmol) en forma de una solución en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-135 (0,040 g, 0,097 mmol, 94 %). LC-MS: método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z: 412,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-136 6-fluoro-3-metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

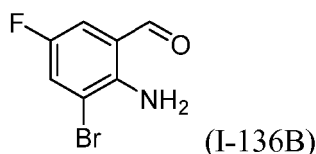


Intermedio I-136A: (2-amino-3-bromo-5-fluorofenil)metanol



Se disolvió 2-amino-3-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (0,910 g, 3,67 mmol) en THF (12,23 ml). Se añadió LiBH₄ (0,160 g, 7,34 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el Intermedio I-136A (0,799 g, 3,63 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (dd, J = 7,7, 2,9 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,4; 2,9 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,52 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,89-1,69 (m, 1H). LC-MS: método H, TR = 0,94 min, MS (ESI) m/z: 219,9 (M+H)⁺.

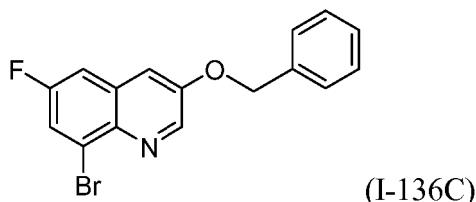
Intermedio I-136B: 2-amino-3-bromo-5-fluorobenzaldehído



El Intermedio I-136A (0,799 g, 3,63 mmol) se disolvió en CHCl₃ (24,21 ml). Se añadió dióxido de manganeso (1,263 g,

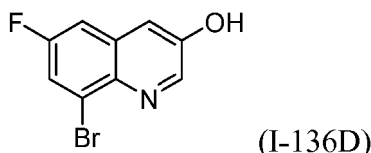
14,52 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-136B (0,750 g, 3,44 mmol, 95 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,80 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,5; 2,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 7,9; 2,9 Hz, 1H), 6,55 (s a, 2H).

5 Intermedio I-136C: 3-(benciloxi)-8-bromo-6-fluoroquinolina



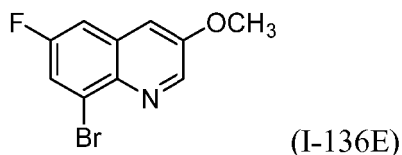
10 El Intermedio I-136B (0,800 g, 3,67 mmol), 2-(benciloxi)acetaldehído (0,551 g, 3,67 mmol) y metóxido sódico (8,07 ml, 4,04 mmol) se disolvieron en MeOH (7,34 ml) y se calentaron a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl saturado, se concentró parcialmente al vacío y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó sobre ISCO usando una columna de 80 g eluyendo con un gradiente al 0-60 % de EtOAc en hexanos para producir el Intermedio I-136C (0,363 g, 1,093 mmol, 30 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,1; 2,6 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,7; 2,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H). LC-MS: método H, TR = 1,38 min, MS (ESI) *m/z*: 331,9 (M+H)⁺.

Intermedio I-136D: 8-bromo-6-fluoroquinolin-3-ol



20 El Intermedio I-136C (0,363 g, 1,093 mmol) y pentametilbenceno (1,134 g, 7,65 mmol) se disolvieron en DCM (21,86 ml) y se enfriaron a -78 °C. Se añadió tricloruro de boro (1 M en heptano) (2,84 ml, 2,84 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos y HCl 1 N y se dejó en agitación durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración por succión, lavando con agua y hexanos para producir el Intermedio I-136D (0,176 g, 0,727 mmol, rendimiento del 66,5 %): ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,53 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,4; 2,6 Hz, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H). LC-MS: método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) *m/z*: 241,9 (M+H)⁺.

30 Intermedio I-136E: 8-bromo-6-fluoro-3-metoxiquinolina

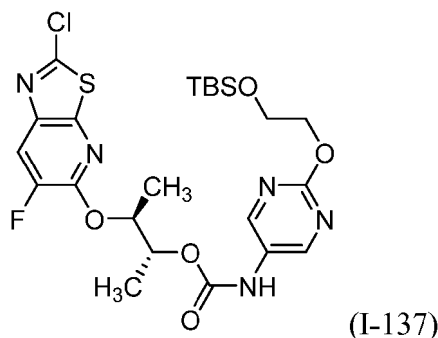


35 El Intermedio I-136D (0,095 g, 0,341 mmol), K₂CO₃ (0,141 g, 1,023 mmol) y yoduro de metilo (0,043 ml, 0,682 mmol) se disolvieron en acetona (3,41 ml) y se calentaron a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-136E (0,060 g, 0,234 mmol, rendimiento del 68,7 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (dd, *J* = 2,8, 0,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,0; 2,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,8; 2,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) *m/z*: 255,8 (M+H)⁺.

40 Intermedio I-136:

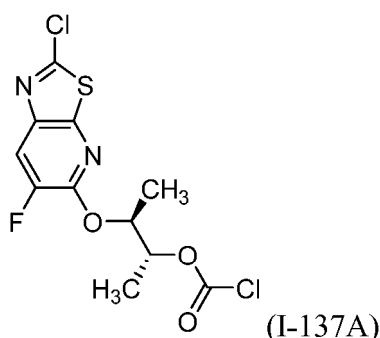
45 El Intermedio I-136E (0,087 g, 0,340 mmol), BISPIN (0,173 g, 0,679 mmol), acetato potásico (0,083 g, 0,849 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,022 g, 0,027 mmol) se almacenaron en HIVAC durante 15 minutos y después se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-136 (0,103 g, 0,170 mmol, 50 %). Este material se disolvió en DMF para preparar una solución madre de 10 mg por ml y se usó sin purificación adicional. LC-MS: método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) *m/z*: 221,9 (M+H)⁺. Véase la masa del ácido borónico en la LC/MS.

INTERMEDIO I-137 (2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo



5

Intermedio I-137A: carbonocloridato de (2R,3S)-3-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo

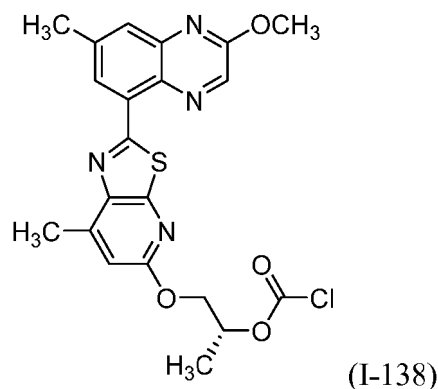


- 10 A una solución del Intermedio I-133 (0,100 g, 0,361 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió solución al 15 % de fosgeno en tolueno (1,274 ml, 1,807 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó completamente para dar el Intermedio I-137A (0,125 g, 0,369 mmol, rendimiento del 102 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 338,9 (M+H)⁺.

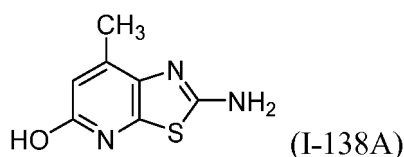
15 Intermedio I-137:

Se disolvieron 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)pirimidin-5-amina (0,199 g, 0,737 mmol) y piridina (0,298 ml, 3,69 mmol) en DCM (2 ml). A esta solución se le añadió el Intermedio I-137A (0,125 g, 0,369 mmol) en forma de solución en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-137 (0,130 g, 0,227 mmol, 62 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s a, 2H), 7,76 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 6,6; 2,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 6,6; 2,9 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). LC-MS: método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 572,1 (M+H)⁺.

25 INTERMEDIO I-138 carbonocloridato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo

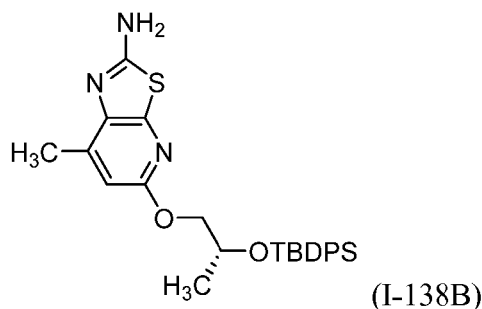


30 Intermedio I-138A: 2-amino-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-ol, 2bromhidrato



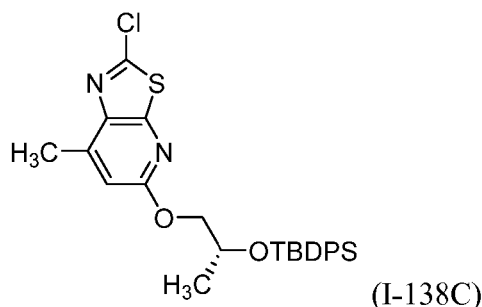
El Intermedio I-16B (0,500 g, 2,56 mmol) se disolvió en HBr en ácido acético (1,738 ml, 15,37 mmol, 33 % en peso) y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-138A (0,636, 1,854 mmol, rendimiento del 72,4 %) en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,66 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,46 min, MS (ESI) *m/z*: 182,1 (M+H)⁺.

Intermedio I-138B: (R)-5-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propoxi)-7-metiltiazolo [5,4-*b*]piridin-2-amina



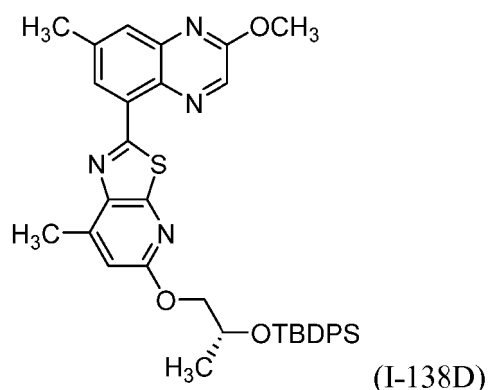
El Intermedio I-138A (0,500 g, 1,458 mmol) se disolvió en DMF (14,58 ml) y se añadió CS₂CO₃ (2,85 g, 8,75 mmol) seguido de (R)-*tert*-butil((1-yodopropan-2-il)oxi)difenilsilano (0,619 g, 1,458 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó sobre ISCO usando una columna de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio I-138B (0,324 g, 0,678 mmol, rendimiento del 46,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (ddd, *J* = 8,0, 4,1, 1,5 Hz, 4H), 7,42-7,28 (m, 6H), 6,32 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,26-4,18 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 5H), 2,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,06 (s, 9H). LC-MS: método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) *m/z*: 478,3 (M+H)⁺.

Intermedio I-138C: (R)-5-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propoxi)-2-cloro-7-metiltiazolo[5,4-*b*]piridina



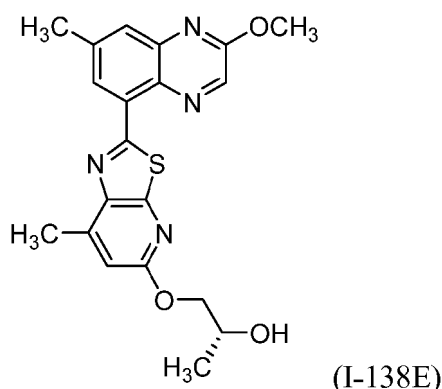
Se disolvieron cloruro de cobre (II) (0,155 g, 1,153 mmol) y nitrito de *t*-butilo (0,137 ml, 1,153 mmol) en MeCN (2,71 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio I-138B (0,324 g, 0,678 mmol) se disolvió en MeCN (4,07 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó sobre ISCO usando una columna de 24 g con un gradiente al 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir el Intermedio I-138C (0,222 g, 0,447 mmol, rendimiento del 65,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,64 (m, 4H), 7,44-7,28 (m, 6H), 6,42 (s, 1H), 4,34-4,09 (m, 3H), 2,56 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 1,06 (s, 9H). LC-MS: método H, TR = 1,71 min, MS (ESI) *m/z*: 497,2 (M+H)⁺.

Intermedio I-138D: (R)-5-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propoxi)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-*b*]piridina



El Intermedio I-9 (0,052 g, 0,173 mmol) y el Intermedio I-138C (0,086 g, 0,173 mmol) se disolvieron en DMF (1,730 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,48 mg, 10,38 μmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa 3 M de Na₂CO₃ (0,100 ml, 0,300 mmol) y la 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 filtró y se purificó sobre ISCO usando EtOAc al 0-100 % en hexanos sobre una columna de 24 g para producir el Intermedio I-138D (0,055 g, 0,087 mmol, rendimiento del 50,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 4H), 7,41-7,30 (m, 7H), 6,47 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,40-4,24 (m, 4H), 4,12 (s, 3H), 2,74 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 1,08 (s, 9H). LC-MS: método H, TR = 1,15 min, El compuesto no se ioniza.

Intermedio I-138E: (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ol

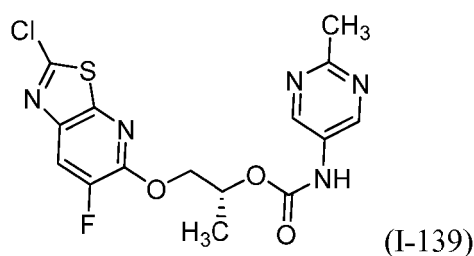


El Intermedio I-138D (0,055 g, 0,087 mmol) se disolvió en THF (0,866 ml) y se añadió TBAF (0,104 ml, 0,104 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. Se purificó sobre ISCO usando un gradiente de EtOAc al 0-100 % en hexanos sobre una columna de 12 g para producir el Intermedio I-138E (0,027 g, 0,068 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,56-4,19 (m, 4H), 4,12 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,80 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,26 min, MS (ESI) *m/z*: 397,2 (M+H)⁺.

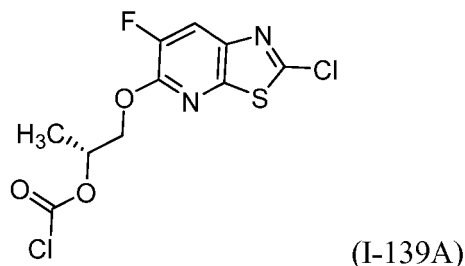
Intermedio I-138:

A una solución del Intermedio I-138E (0,027 g, 0,068 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió solución al 15 % de fosgeno en tolueno (0,240 ml, 0,341 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó completamente y la muestra permaneció al vacío durante una noche para dar el Intermedio I-138 (0,030 g, 0,065 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó sin purificación. LC-MS: método H, TR = 1,43 min, MS (ESI) *m/z*: 459,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-139 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo



Intermedio I-139A: carbonocloridato de (2R,3S)-3-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo

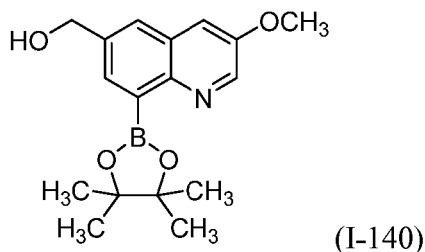


A una solución del Intermedio I-131 (0,030 g, 0,114 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución al 15 % de fosgeno en tolueno (0,403 ml, 0,571 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó completamente para dar el Intermedio I-139A (0,035 g, 0,108 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z: 325,0 (M+H)⁺.

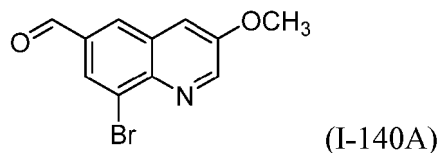
Intermedio I-139:

Se disolvieron 2-metilpirimidin-5-amina (0,023 g, 0,215 mmol) y piridina (0,083 ml, 1,032 mmol) en DCM (2 ml). A esta solución se le añadió el Intermedio I-139A (0,035 g, 0,108 mmol) en forma de una solución en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-139 (0,038 g, 0,096 mmol, 89 %). LC-MS: método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z: 398,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-140 (3-Metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-6-il)metanol

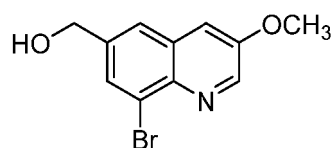


Intermedio I-140A: 8-Bromo-3-metoxiquinolina-6-carbaldehído



Una mezcla del Intermedio I-125 (0,050 g, 0,198 mmol) y dióxido de selenio (0,132 g, 1,190 mmol) en dioxano (3,0 ml) se calentó en un microondas a 180 °C durante 9 horas. El material insoluble se eliminó por filtración y se lavó con EtOAc. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 100 % en hexano usando un cartucho de gel de sílice de 12 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio I-140A (0,051 g, 0,163 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. Contiene 15 % de material de partida. Se usará sin purificación adicional. LC-MS: método H, TR = 0,83 min, MS (ESI) m/z: 267,9 (M+H)⁺.

Intermedio I-140B: (8-Bromo-3-metoxiquinolín-6-il)metanol



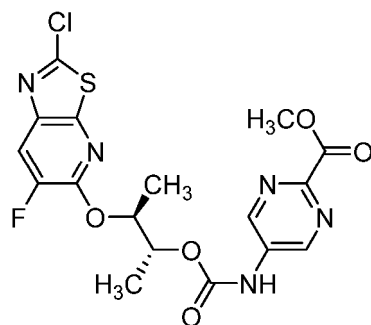
(I-140B)

El Intermedio I-140A (0,0502 g, 0,189 mmol) se disolvió en THF (1,887 ml) y se añadió en una porción borohidruro
 5 sódico (7,14 mg, 0,189 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La
 mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, se lavó
 con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-140B
 (0,048 g, 0,179 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79
 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,00 (s,
 10 3H), 1,91 (s, 1H). LC-MS: método H, TR = 0,69 min, MS (ESI) m/z: 269,9 (M+H)⁺.

Intermedio I-140:

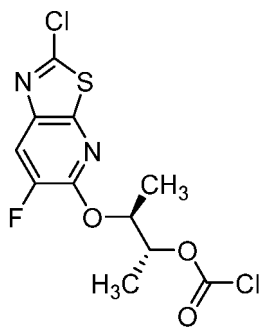
El Intermedio I-140B (0,0524 g, 0,195 mmol), BISPIN (0,099 g, 0,391 mmol), acetato potásico (0,048 g, 0,489 mmol)
 15 y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,013 g, 0,016 mmol) se almacenaron en HIVAC durante 15 minutos y después se
 disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) (botella segura cerrada herméticamente) y se desgasificaron durante 15 minutos
 burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos (tiempo de
 espera fijo). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄),
 se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dioxanos para proporcionar una solución madre de 10 mg/ml
 20 del éster borónico anterior. Se usó sin purificación adicional. Véase la masa de ácido borónico en la LC/MS LC-MS:
 método H, TR = 0,50 min, MS (ESI) m/z: 234,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-141 5-((((2R,3S)-3-((2-Cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo



(I-141)

Intermedio I-141A: carbonocloridato de (2R,3S)-3-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo



(I-141A)

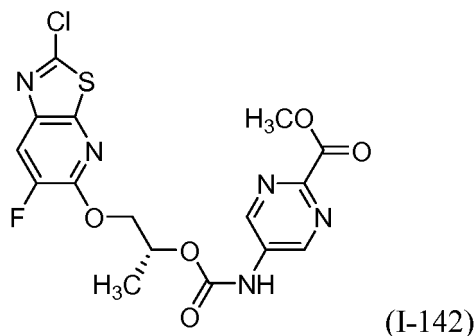
A una solución del Intermedio I-133 (0,058 g, 0,210 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno
 al 15 % en tolueno (0,739 ml, 1,048 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El
 disolvente se eliminó completamente para dar el Intermedio I-141A (0,071 g, 0,209 mmol, rendimiento del 100 %) en
 forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z: 339,1 (M+H)⁺.

Intermedio I-141:

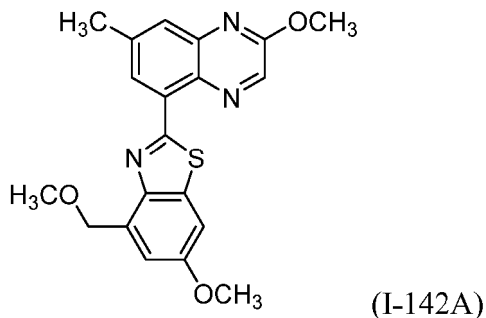
Se disolvieron 5-aminopirimidin-2-carboxilato de metilo (0,065 g, 0,425 mmol) y piridina (0,172 ml, 2,123 mmol) en
 DCM (2 ml). A esta solución se le añadió el Intermedio I-141A (0,072 g, 0,212 mmol) en forma de solución en DCM (1
 40 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida.

Se purificó sobre ISCO usando EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio I-141 (0,066 g, 0,145 mmol, rendimiento del 68,2 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, 2H), 7,87 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,56 (dd, J = 6,5; 2,8 Hz, 1H), 5,38-5,17 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z : 456,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 INTERMEDIO I-142 5-((((1-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de (R)-metilo



10 Intermedio I-142A: carbonocloridato de (R)-1-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo



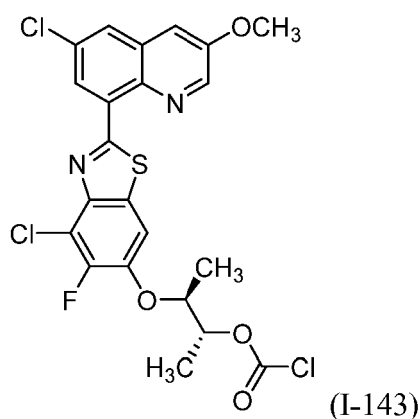
15 A una solución del Intermedio I-131 (0,058 g, 0,210 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,739 ml, 1,048 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó completamente para dar el Intermedio I-142A (0,072 g, 0,221 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z : 325,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Intermedio I-142:

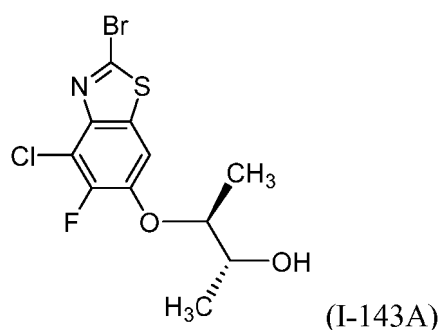
Se disolvieron 5-aminopirimidin-2-carboxilato de metilo (0,068 g, 0,443 mmol) y piridina (0,179 ml, 2,214 mmol) en DCM (2 ml). A esta solución se le añadió el Intermedio I-142A (0,072 g, 0,221 mmol) en forma de solución en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida.

25 Se purificó sobre ISCO usando EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir I-142 (0,87 g, 0,197 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,06 (s, 2H), 7,89 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,42 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 11,9; 3,1 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 11,9, 6,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) m/z : 442,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 INTERMEDIO I-143: carbonocloridato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



Intermedio I-143A: (2R,3S)-3-((2-bromo-4-chloro-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-il)oxi)butan-2-ol



5

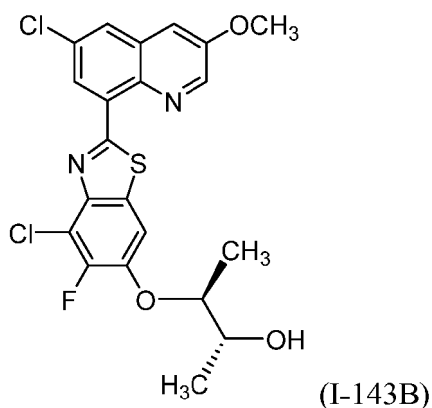
A una solución del Intermedio I-44 (0,200 g, 0,708 mmol) en THF (2,83 ml) se le añadió 2,2-dióxido de (4R,5R)-4,5-dimetil-1,3,2-dioxatolano (0,140 g, 0,920 mmol) seguido de carbonato potásico (0,147 g, 1,062 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla en bruto se enfrió a 0 °C y se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,113 ml, 2,124 mmol) seguido de agua (0,064 ml, 3,54 mmol). La mezcla de reacción se dejó descongelar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de K₂HPO₄ 1,5 M, se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido de color beige que se cargó en seco sobre celite y se purificó por ISCO (40 g, DCM al 0-50 %/EtOAc) para proporcionar el Intermedio I-143A (0,145 g, 0,409 mmol, rendimiento del 57,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 6,3; 3,4 Hz, 1H), 4,16-4,03 (m, 1H), 2,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,82 min, MS (ESI) m/z: 353,9 (M+H)⁺.

10

15

Intermedio I-143B: (2R,3S)-3-((4-chloro-2-(6-chloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]thiazol-6-il)oxi)butan-2-ol

20



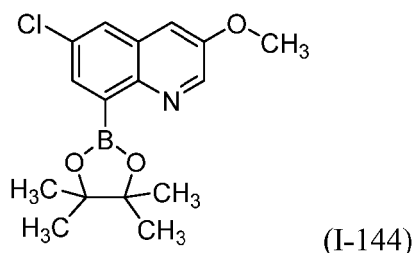
El Intermedio I-121 (149 mg, 0,467 mmol), el Intermedio I-143A (145 mg, 0,467 mmol) y PdCl₂(dppf) (20,52 mg, 0,028 mmol) se disolvieron en dioxano (8,523 ml) y Na₂CO₃ (2,104 ml, 4,21 mmol, 2 M) y se calentaron a 100 °C en un baño de aceite durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó sobre ISCO usando EtOAc al 0-100 % en DCM sobre una columna de 24 g para producir el Intermedio I-143B (0,022 g, 0,047 mmol, rendimiento del 10,07 %): LC-MS: método H, TR = 1,40 min, MS (ESI) m/z: 466,8 (M+H)⁺.

25

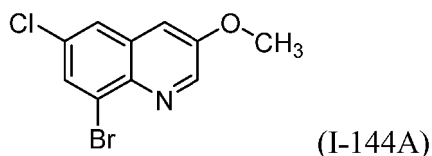
Intermedio I-143:

A una solución del Intermedio I-143B (0,022 g, 0,047 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,166 ml, 0,235 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó completamente para dar el Intermedio I-143 (0,025 g, 0,047 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,41 min, MS (ESI) m/z: 530,8 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-144 2-etoxi-7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina



Intermedio I-144A: 5-bromo-2-etoxi-7-metilquinoxalina

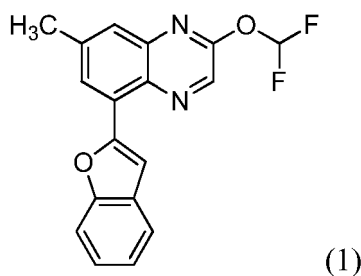


El Intermedio I-1G (372 mg, 1,287 mmol) se suspendió en EtOH (10 ml) y se mezcló con etóxido sódico al 21 % en etanol (2 ml, 5,36 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en 20 ml de EtOAc y 15 ml de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se cargó sobre ISCO (columna de 24 g, gradiente de EtOAc al 0-50 %/Hexano) para producir el Intermedio I-144A (292 mg, 1,093 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,50 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H) LC-MS: método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z: 269,1 (M+H)⁺.

Intermedio I-144:

En un tubo cerrado herméticamente, el Intermedio I-144A (290 mg, 1,086 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (551 mg, 2,171 mmol) y acetato potásico (213 mg, 2,171 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (5 ml). Después de desgasificar burbujeando N₂ durante 10 minutos, se añadió aducto de Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (44,3 mg, 0,054 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió temperatura ambiente y se cargó sobre celite. Se purificó sobre ISCO (columna de 40 g, EtOAc al 0-50 %/Hexano en 18 minutos) para producir I-144 (0,311 g, 0,990 mmol, rendimiento del 91 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,47 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,26 (s a, 3H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (s, 12H). LC-MS: método H, TR = 0,94 min, MS (ESI) m/z: 233,0 (M+H)⁺. Véase la masa de ácido borónico.

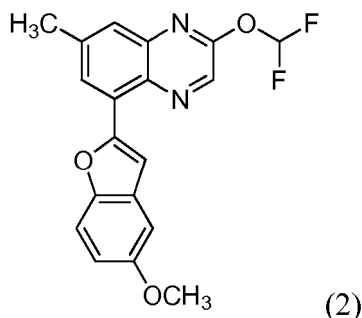
EJEMPLO 1 5-(benzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina



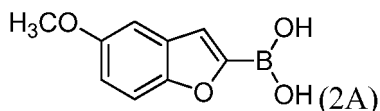
Una mezcla del Intermedio I-1G (40 mg, 0,138 mmol), ácido benzofuran-2-ilborónico (28,0 mg, 0,173 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (6,78 mg, 8,30 μmol) en tolueno (1,8 ml) y EtOH (0,600 ml) se desgasificó con argón durante 2,0 min. A esta solución se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,121 ml, 0,242 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. El residuo en bruto

se disolvió en DMSO/acetonitrilo (6 ml/6 ml) y se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 70 -100 % en 10 min, caudal de 40 ml/min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 1 (28 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 61,4 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,85 (t, *J*_{HF} = 71,85 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,7; 0,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,8; 1,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,3; 0,8 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J* = 8,3, 7,2, 1,1 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 2,66 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-d₆) δ -88,42 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,32 min, MS (ESI) *m/z*: 327,1 (M+H)⁺. HPLC analítica (bajo pH, 254 nM): Sunfire, TR = 12,62 min, pureza del 100 %; XBridge, TR = 8,29 min, pureza del 99 %.

10 EJEMPLO 2 2-(difluorometoxi)-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina



Intermedio 2A: ácido (5-metoxibenzofuran-2-il)borónico

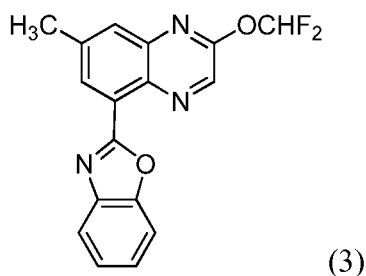


A 5-metoxibenzofurano (188 mg, 1,269 mmol) en THF (4,0 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota n-BuLi 1,6 N en hexanos (1,190 ml, 1,903 mmol). La solución se volvió de color ligeramente amarillo. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min, seguido de la adición de borato de triisopropilo (0,737 ml, 3,17 mmol). Después de 30 min de agitación a -78 °C, el baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con 3,0 ml de HCl 1,0 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 25 min, la capa orgánica se recogió, 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 cloroformo/una gota de MeOH y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 4 g que se eluyó con hexanos durante 2 min, y después un gradiente de 10 min del 0 % al 60 %. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el Intermedio 2A (170 mg, 0,886 mmol, rendimiento del 69,8 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,41 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,9; 2,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,45 min, MS (ESI) *m/z*: 149,0 (M-B(OH)₂)⁺.

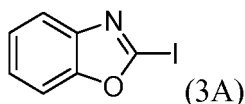
Ejemplo 2:

Una mezcla del Intermedio I-1G (22 mg, 0,076 mmol), el Intermedio 2A (18,26 mg, 0,095 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (4,97 mg, 6,09 μmol) en tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml) se desgasificó con argón durante 2,0 min. A esta solución se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,067 ml, 0,133 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min, y después se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el residuo en bruto se disolvió en DMSO/MeOH (6 ml/4 ml) y se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 70 -100 % en 10 min, caudal de 40 ml/min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 2 (15 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 54,8 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (t, *J*_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,9; 2,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,63 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-d₆) δ -87,80 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,27 min, MS (ESI) *m/z*: 357,0 (M+H)⁺. HPLC analítica (bajo pH, 254 nM): Sunfire, TR = 12,92 min, pureza del 99 %; XBridge, TR = 9,70 min, pureza del 99 %.

EJEMPLO 3 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]oxazol



Intermedio 3A: 2-yodobenzo[d]oxazol

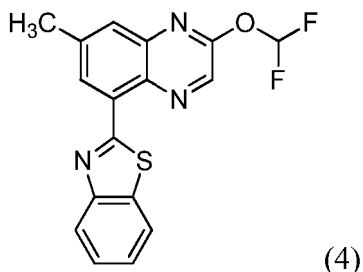


A bromuro de magnesio (52 mg, 0,282 mmol) en THF (0,5 ml) enfriado a -10 °C se le añadió gota a gota n-BuLi 1,6 N en hexanos (0,530 ml, 0,847 mmol). La mezcla de reacción se agitó entre -10 °C y 0 °C durante 1,0 h. Se añadió benzo[d]oxazol (101 mg, 0,847 mmol) en THF (0,5 ml) y la mezcla de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. Se añadió yodo (79 mg, 0,311 mmol) en THF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se inactivó con Na₂S₂O₃ al 10 %. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y 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 12 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 15 min del 0 % al 30 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 3A (47 mg, 0,192 mmol, rendimiento del 67,9 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,67-7,60 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H); LC-MS: método A, TR = 1,73 min, MS (ESI) *m/z*: 246,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 3:

Al Intermedio I-1 (31 mg, 0,092 mmol), el Intermedio 3A (29,4 mg, 0,120 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (6,03 mg, 7,38 μmol) se les añadieron tolueno (0,9 ml) y EtOH (0,3 ml). La mezcla se soncó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,101 ml, 0,203 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el residuo en bruto se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 40-100 % en 10 min, caudal de 40 ml/min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 3 (27 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un liofilizado de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, acetonitrilo-d₃) 8,74 (s a, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (t, *J*_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 2,69 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, acetonitrilo-d₃) δ -90,12 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 40 al 100 %. TR = 1,81 min, MS (ESI) *m/z*: 328,0 (M+H)⁺. HPLC analítica (bajo pH, 254 nM): Sunfire, TR = 9,41 min, pureza del 99 %; XBridge, TR = 7,19 min, pureza del 99 %.

EJEMPLO 4 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol

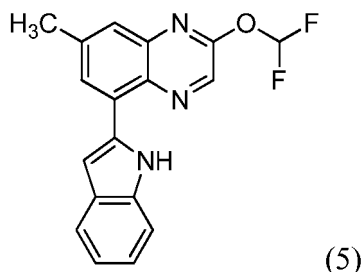


En un tubo de reacción para microondas se cargaron diclorobis(cloro-di-*terc*-butilfosfina)paldio (1,118 mg, 2,076 μmol), Cu(Xantphos)I (6,39 mg, 8,30 μmol), carbonato de cesio (85 mg, 0,259 mmol), benzo[d]tiazol (0,017 ml, 0,156 mmol) y el Intermedio I-1G (30 mg, 0,104 mmol). Se añadió tolueno (1,0 ml) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, la capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. El residuo en bruto se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 60-100 % en 10 min, caudal de 40 ml/min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 4 (2,2 mg, 6,34 μmol, rendimiento del 6,11 %) en forma de un liofilizado de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,84 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15-8,11 (m,

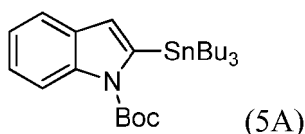
2H), 7,87 (dd, $J = 1,8$; 1,0 Hz, 1H), 7,72 (t, $J_{\text{HF}} = 71,82$ Hz, 1H), 7,59 (ddd, $J = 8,2$, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (td, $J = 7,6$; 1,1 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H); ^{19}F RMN (471 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -90,06 (s, 2F); LC-MS: Método H, B del 50 al 100 %. TR = 1,93 min, MS (ESI) m/z : 344,2 (M+H) $^+$. HPLC analítica (bajo pH, 254 nM): Sunfire, TR = 12,49 min, pureza del 100 %; XBridge, TR = 9,38 min, pureza del 99 %.

5

EJEMPLO 5 2-(difluorometoxi)-5-(1H-indol-2-il)-7-metilquinoxalina



10 Intermedio 5A: 2-(tributilestanil)-1H-indolo-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 A diisopropilamina (0,984 ml, 6,90 mmol) en THF (12 ml) a -78°C se le añadió n-BuLi 1,6 N en hexanos (4,32 ml, 6,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h. Después, se añadió 1H-indolo-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,935 ml, 4,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h. Se añadió cloruro de tributilestaño (1,489 ml, 5,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h, y después a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con cloruro de amonio saturado. La

20 capa orgánica 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 cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 40 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 18 min del 0 % al 30 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 5A (2,1 g, 4,15 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite transparente. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 7,98-7,94 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 6,74-6,69 (m, 1H), 1,71 (s, 9H), 1,58-1,49 (m, 7H), 1,33 (sext., $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,11-1,06 (m, 5H), 0,89 (t, $J =$

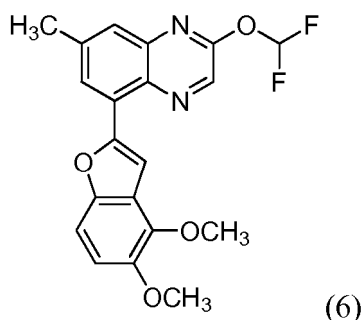
25 7,4 Hz, 9H); LC-MS: Método A, B del 60 al 100 %. TR = 1,86 min, MS (ESI) m/z : no observado.

Ejemplo 5:

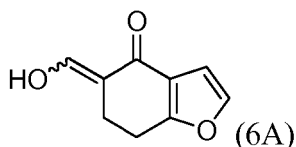
30 Una solución del Intermedio 5A (65,7 mg, 0,130 mmol) y el Intermedio I-1G (30 mg, 0,104 mmol) en tolueno (1,2 ml) se desgasificó con argón durante 3 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,00 mg, 5,19 μmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 125°C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron una conversión de solo el 15 %. Después, se añadieron otra porción del Intermedio 5A (65,7 mg, 0,130 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,00 mg, 5,19 μmol) y la mezcla de reacción se calentó a 125°C durante 1,0 h más. El tolueno se eliminó al vacío. Se añadió HCl 4,0 N en dioxano (2,076 ml, 8,30 mmol) y la

35 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo en bruto se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 10 min, caudal de 40 ml/min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 5 (5,0 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 13,92 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,72 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J_{\text{HF}} = 71,82$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,3$; 0,8 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,23 (ddd, $J = 8,1$, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,12 (td, $J = 7,5$; 1,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H); ^{19}F RMN (471 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -90,04 (s, 2F); LC-MS: Método H, B del 0 al 100 %. TR = 1,88 min, MS (ESI) m/z : 326,3 (M+H) $^+$. HPLC analítica (método A): Sunfire, TR = 11,54 min, pureza del 99 %; XBridge, TR = 9,21 min, pureza del 90 %.

45 EJEMPLO 6 2-(difluorometoxi)-5-(4,5-dimetoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina

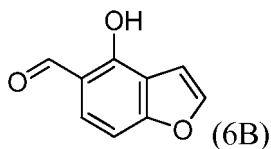


Intermedio 6A: 5-(hidroximetileno)-6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)-ona



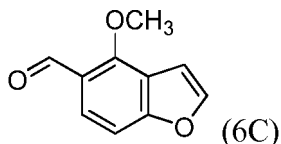
A hidruro sódico (1,175 g, 29,4 mmol) e hidruro potásico (0,098 g, 0,734 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C se les añadió formiato de etilo (2,99 ml, 36,7 mmol) seguido de la adición de 6,7-dihidrobenzofuran-4(5H)-ona (1,0 g, 7,34 mmol) en THF (5,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h y se calentó a 50 °C durante 1,5 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc, se enfrió 0 °C, se inactivó con 3,0 ml de MeOH/agua, y el pH se ajustó a 7 con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 6A (1,36 g, 8,28 mmol, rendimiento del 113 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. El análisis por ¹H RMN indicó una mezcla de las formas ceto y enol en una relación de 1:7. ¹H RMN de la forma de enol: (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,39-7,36 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,68 (td, J = 7,0, 0,8 Hz, 2H); LC-MS: método A, TR = 1,19 y 1,35 min, MS (ESI) m/z: 165,0 (M+H)⁺.

Intermedio 6B: 4-hidroxibenzofuran-5-carbaldehído



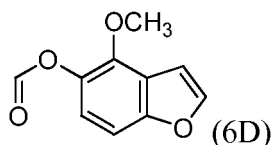
A una suspensión de DDQ (2,074 g, 9,14 mmol) en dioxano (6,0 ml) se le añadió el Intermedio 6A (1,2 g, 7,31 mmol) en dioxano (7,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. Se diluyó con EtOAc y se agitó durante 15 min. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró. El material en bruto se trituró con cloroformo y el precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se concentró, se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 15 min del 0 % al 40 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 6B (0,66 g, 4,07 mmol, rendimiento del 55,7 %) en forma de un sólido de color ligeramente pardo. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 12,01 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,7; 1,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H); LC-MS: método A, TR = 1,65 min, MS (ESI) m/z: 163,0 (M+H)⁺.

Intermedio 6C: 4-metoxibenzofuran-5-carbaldehído



Al Intermedio 6B (0,66 g, 4,07 mmol) en DMF (6,0 ml) se le añadió carbonato potásico (1,547 g, 11,19 mmol) seguido de yodometano (0,445 ml, 7,12 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 6C (0,68 g, 3,86 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 10,51 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 2,2; 0,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H); LCMS: método A, TR = 1,62 min, MS (ESI) m/z: 177,0 (M+H)⁺.

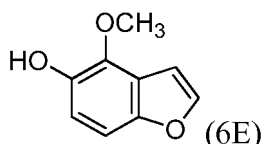
Intermedio 6D: formiato de 4-metoxibenzofuran-5-ilo



5

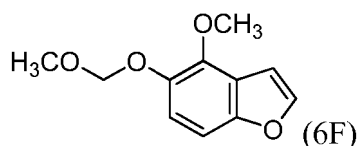
A una solución agitada del Intermedio 6C (0,31 g, 1,760 mmol) en diclorometano (4,0 ml) se le añadió mCPBA (0,557 g, 2,420 mmol). Se añadió ácido trifluoroacético (0,136 ml, 1,760 mmol) en diclorometano (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. Se añadió tiosulfato sódico (10 %, 1,0 ml) para interrumpir la reacción. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc/bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 6D (0,34 g, 1,769 mmol, rendimiento del 101 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: método A, TR = 1,53 min, MS (ESI) m/z : 215,0 (M+Na)⁺.

15 Intermedio 6E: 4-metoxibenzofuran-5-ol



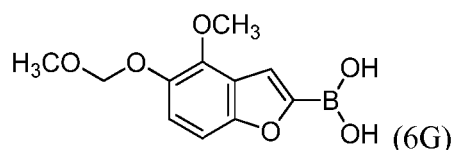
20 Al Intermedio 6D (0,34 g, 1,769 mmol) en MeOH (5,0 ml) se le añadió carbonato potásico (0,428 g, 3,10 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 min. El MeOH se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 12 g que se eluyó con hexanos durante 2 min, y después un gradiente de 15 min del 0 % al 40 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 6E (0,22 g, 1,340 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un aceite viscoso. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,7; 1,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 2,2; 0,8 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,40 min, MS (ESI) m/z : 187,0 (M+Na)⁺.

30 Intermedio 6F: 4-metoxi-5-(metoximetoxi)benzofurano



35 Al Intermedio 6E (0,21 g, 1,279 mmol) en DMF (4,0 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (0,070 g, 1,759 mmol, 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se volvió de color azul oscuro. Se añadió lentamente clorometil metil éter (0,136 ml, 1,791 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los análisis por HPLC y TLC indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica 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 12 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 12 min del 0 % al 30 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 6F (0,24 g, 1,153 mmol, rendimiento del 90 %). ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 2,2; 0,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,59 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,70 min, MS (ESI) m/z : 231,0 (M+H)⁺.

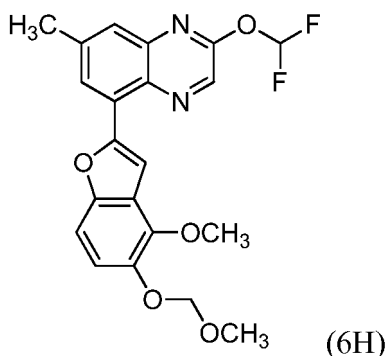
45 Intermedio 6G: ácido (4-metoxi-5-(metoximetoxi)benzofuran-2-il)borónico



50 Al Intermedio 6F (0,236 g, 1,133 mmol) en THF (4,0 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi 1,6 N en hexanos (1,240 ml, 1,984 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, seguido de la adición de borato de

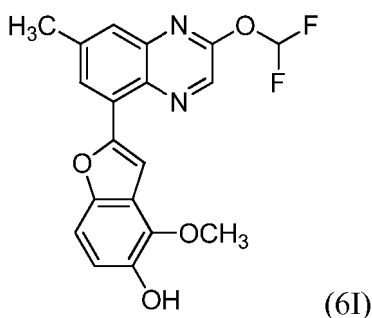
triiisopropilo (0,790 ml, 3,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, y el baño de refrigeración se retiró para dejar que se calentara a temperatura ambiente durante 1,0 h. Los análisis por TLC y HPLC indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con 4,0 ml de HCl 0,5 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la capa orgánica se recogió, 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 cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 4 g que se eluyó con 5 % durante 2 min, y después un gradiente de 5 min del 5 % al 85 %. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el Intermedio 6G (0,23 g, 0,913 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,39 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,72 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,46 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,42 min, MS (ESI) *m/z*: 177,0.

Intermedio 6H: 2-(difluorometoxi)-5-(4-metoxi-5-(metoximetoxi)benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina



Una mezcla del Intermedio I-1G (30 mg, 0,104 mmol), el Intermedio 6G (32,7 mg, 0,130 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (5,93 mg, 7,26 μmol) en tolueno (1,8 ml) y EtOH (0,600 ml) se desgasificó con argón durante 2,0 min. A esta solución se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,104 ml, 0,208 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min, momento en el que los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. El residuo en bruto se disolvió en DMSO/acetonitrilo (2 ml/3 ml) y se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 10 min; TR = 9,5 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 6H (26 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 57,8 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,71 (t, *J*_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, acetonitrilo-d₃) δ -90,01 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,19 min, MS (ESI) *m/z*: 417,1 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): Sunfire, TR = 12,38 min, pureza del 99 %; XBridge, TR = 9,66 min, pureza del 94 %.

Intermedio 6I: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metoxibenzofuran-5-ol

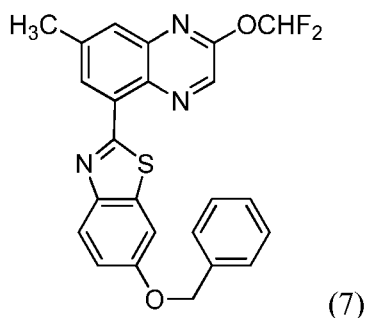


Al Intermedio 6H (16 mg, 0,038 mmol) en THF (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se les añadió HCl 6,0 N (0,640 ml, 3,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,0 h. El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 6I (13 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color pardo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,69 (t, *J*_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,53 (s a, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, acetonitrilo-d₃) δ -89,92 (s a, 2F); LC-MS: método A, TR = 1,86 min, MS (ESI) *m/z*: 373,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 6:

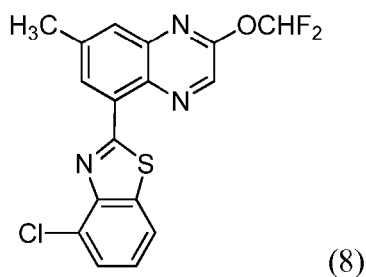
A una solución agitada del Intermedio 6I (13 mg, 0,035 mmol) y carbonato de cesio (28,4 mg, 0,087 mmol) en DMF (0,8 ml) a temperatura ambiente se le añadió yoduro de metilo (3,82 μ l, 0,061 mmol) en acetonitrilo (0,03 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 0,2 N (2,0 ml). La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el material en bruto se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 60-100 % en 10 min; TR = 8,5 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 6 (9,5 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 68,3 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,74 (s, 1H), 8,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,71 (t, J_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); ^{19}F RMN (471 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -90,01 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,15 min, MS (ESI) m/z : 387,0 (M+H) $^+$. HPLC analítica (método A): Sunfire, TR = 12,88 min, pureza del 100 %; XBridge, TR = 10,21 min, pureza del 96 %.

EJEMPLO 7 6-(benciloxi)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol

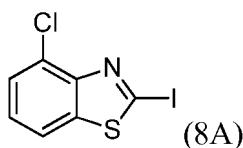


A una solución agitada del Intermedio I-4D (10 mg, 0,028 mmol) y carbonato de cesio (22,67 mg, 0,070 mmol) en DMF (0,6 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromuro de bencilo (5,79 μ l, 0,049 mmol) en acetonitrilo (0,03 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 0,2 N (2,0 ml). La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D), B al 55-95 % durante 10 minutos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 7 (12,1 mg). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,90 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,89 (t, J_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,67 (s, 3H); LC-MS: Método A, B del 0 al 100 %. TR = 3,33 min, MS (ESI) m/z : 450,0 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 8 4-cloro-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



Intermedio 8A: 4-cloro-2-yodobenzo[d]tiazol



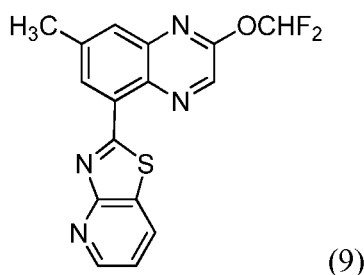
A una suspensión de 4-clorobenzo[d]tiazol-2-amina (0,66 g, 3,57 mmol) y p-TSA monohidrato (2,040 g, 10,72 mmol) en acetonitrilo (16 ml) a 10 °C (enfriada con agua enfriada con hielo) se le añadió gota a gota una solución de nitrato sódico (0,493 g, 7,15 mmol) y yoduro potásico (1,483 g, 8,94 mmol) en agua (4 ml) durante un periodo de 25 min. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 10 min, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. A la mezcla de reacción se le añadieron bicarbonato sódico (pH a 9,0), agua y EtOAc. La capa orgánica

se recogió, se lavó con agua, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado, agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo/tolueno/MeOH y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 18 min del 0 % al 30 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 8A (0,571 g, 1,932 mmol, rendimiento del 54,1 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 7,77 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,8; 1,0 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H); LC-MS: método A, TR = 1,94 min, MS (ESI) m/z : 296,0 y 298,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

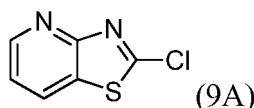
Ejemplo 8:

Al Intermedio I-1 (16 mg, 0,048 mmol), el Intermedio 8A (20 mg, 0,067 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (3,0 mg, 3,67 μmol) se les añadieron tolueno (1,2 ml) y EtOH (0,4 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,052 ml, 0,105 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 55-90 % durante 10 minutos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 8 (4,2 mg). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,79 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (t, J_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H); LC-MS: Método H, B del 0 al 100 %. TR = 3,66 min, MS (ESI) m/z : 378,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 9 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiазolo[4,5-b]piridina



Intermedio 9A: 2-clorotiазolo[4,5-b]piridina



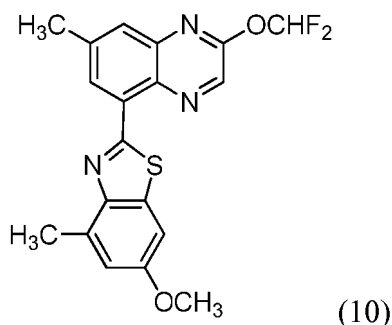
A una suspensión de tiазolo[4,5-b]piridin-2-tiol (343 mg, 2,039 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se le añadió cloruro de sulfurilo (3,32 ml, 40,8 mmol). La suspensión se agitó a 50 °C durante 2,0 h y a temperatura ambiente durante una noche. A la suspensión de color amarillo se le añadió agua enfriada con hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min para descomponer el exceso de cloruro de sulfurilo. Se añadieron EtOAc y NaOH 4,0 N para ajustar el pH a 10-12. La capa orgánica se recogió, 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 cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 12 g que se eluyó con 5 % durante 3 min, y después un gradiente de 12 min del 5 % al 60 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 9A (265 mg, 1,553 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8,76 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,0; 1,7 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H); LC-MS: método A, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z : 171 y 173 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 9:

Al Intermedio I-1 (17 mg, 0,051 mmol), el Intermedio 9A (11,22 mg, 0,066 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (3,30 mg, 4,05 μmol) se les añadieron tolueno (0,9 ml) y EtOH (0,3 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,056 ml, 0,111 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La capa orgánica se recogió. Después de la evaporación del disolvente, el material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 40-90 % durante 10 minutos) para producir el Ejemplo 9 (11,2 mg). ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 4,7; 1,4 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,0; 1,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (t, J_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,0; 4,7 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H); LC-MS: Método H, B del 0 al 100 %. TR = 2,59 min, MS

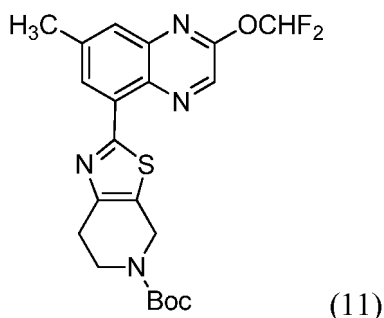
(ESI) m/z : 345,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 95 %.

EJEMPLO 10 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol

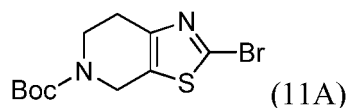


Al Intermedio I-1 (25 mg, 0,074 mmol), el Intermedio I-3 (24 mg, 0,093 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (4,86 mg, 5,95 μ mol) se le añadieron tolueno (1,2 ml) y EtOH (0,4 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,082 ml, 0,164 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. A la mezcla se le añadió EtOAc/salmuera. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el material en bruto se disolvió en DMF (3,5 ml) y se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 60-100 % durante 10 minutos) para producir el Ejemplo 10 (15 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (t, J_{HF} = 71,89 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,66 min, MS (ESI) m/z : 388,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 11 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



Intermedio 11A: 2-bromo-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



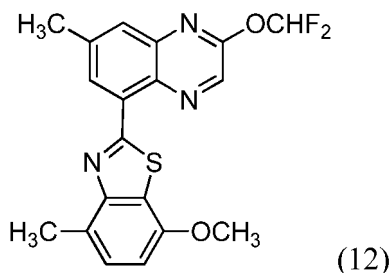
Se añadió nitrito de *tert*-butilo (0,181 ml, 1,371 mmol) a bromuro de cobre (II) (297 mg, 1,332 mmol) en acetonitrilo seco (3,0 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una suspensión de 2-amino-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,783 mmol) en acetonitrilo seco (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. El acetonitrilo se eliminó al vacío, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2 x), bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó con sulfato de sodio. 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 12 g que se eluyó con hexanos durante 2 min, y después un gradiente de 12 min del 0 % al 50 %. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el Intermedio 11A (85 mg, 0,266 mmol, rendimiento del 34,0 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 4,56 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); LC-MS: método A, TR = 1,86 min, MS (ESI) m/z : 319,0 y 321,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 11:

Al Intermedio I-1 (30 mg, 0,089 mmol), el Intermedio 11A (34,2 mg, 0,107 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (5,83 mg, 7,14 μ mol) se les añadieron tolueno

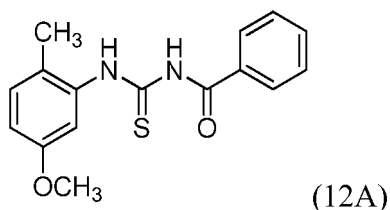
(2,1 ml) y EtOH (0,7 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,098 ml, 0,196 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por LC/MS prep. (método D) para dar el Ejemplo 11 (23,4 mg, 0,052 mmol, rendimiento del 57,9 %): ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,69 (t, J_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,51 (s, 9H); LC-MS: método A, TR = 2,51 min, MS (ESI) m/z : 449,0 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

10 EJEMPLO 12 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol



Intermedio 12A: N-((5-metoxi-2-metilfenil)carbamotioil)benzamida

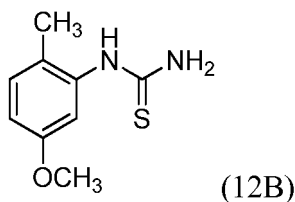
15



A una solución de 5-metoxi-2-metilnilina (1,47 g, 10,72 mmol) en acetona se le añadió gota a gota isotiocianato de benzoílo (1,924 g, 11,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La acetona se eliminó al vacío. El material en bruto se trituró con EtOAc/hexanos (1:4). El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el Intermedio 12A (3,1 g, 10,32 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color verde. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 12,33 (s a, 1H), 9,14 (s a, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 3H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,11 min, MS (ESI) m/z : 301 (M+H) $^+$.

25

Intermedio 12B: 1-(5-metoxi-2-metilfenil)tiourea

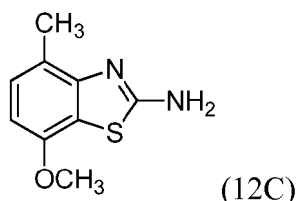


A una solución del Intermedio 12A (3,1 g, 10,32 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (10 ml) calentada a 70 °C se le añadió NaOH 4,0 N (7,74 ml, 31,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2,0 h. Los análisis por HPLC y TLC indicaron que la reacción se había completado. Después, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El THF y MeOH se eliminaron al vacío. Después, el producto en bruto se suspendió en agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire al vacío y después se secó a alto vacío para dar el Intermedio 12B (1,6 g, 8,15 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,19 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,3; 2,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,16 min, MS (ESI) m/z : 197,0 (M+H) $^+$.

35

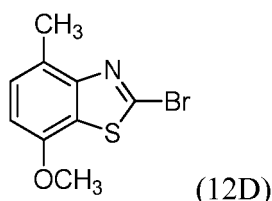
Intermedio 12C: 7-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-amina

40



A una suspensión del Intermedio 12B (1,43 g, 7,29 mmol) en AcOH (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió tribromuro de benciltrimetilamonio (2,84 g, 7,29 mmol) en acetonitrilo (15 ml) gota a gota (15 min). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío. La mezcla se diluyó con EtOAc, y el pH se ajustó a 8 con NaOH 1,0 N. El material insoluble se eliminó por filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 12C (1,42 g, 7,31 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido. Los análisis por ¹H RMN y HPLC indicaron una pureza > 90 %. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,09 (dd, *J* = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,28 min, MS (ESI) *m/z*: 195,0 (M+H)⁺.

Intermedio 12D: 2-bromo-7-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol

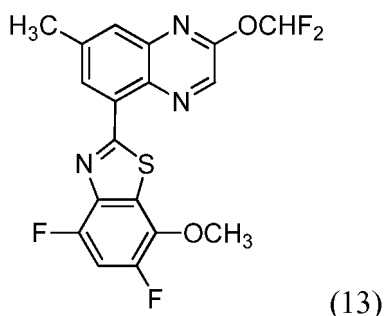


Se añadió nitrito de *tert*-butilo (0,225 ml, 1,699 mmol) a una solución de bromuro de cobre (II) (354 mg, 1,586 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, seguido de la adición del Intermedio 12C (220 mg, 1,133 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 1,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron la conversión completa del material de partida en el producto mono-bromo y dibromo indeseado. El acetonitrilo se eliminó al vacío, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2 x), bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó con sulfato de sodio. 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 40 g que se eluyó con hexanos durante 2 min, y después un gradiente de 18 min del 0 % al 20 %. El análisis por TLC indicó que los dos productos no se habían separado con la columna ISCO. Después, el residuo en bruto se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 10 min, TR = 7,0 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 12D (120 mg, 0,465 mmol, rendimiento del 41,0 %). ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,22 (dd, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,65 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H); LCMS: método A, TR = 2,17 min, MS (ESI) *m/z*: 258,0 y 260,0 (M+H)⁺.

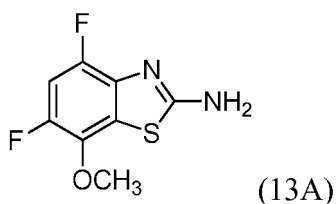
Ejemplo 12:

Al Intermedio I-1 (20 mg, 0,059 mmol), el Intermedio 12D (19,97 mg, 0,077 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (3,89 mg, 4,76 μmol) se le añadieron tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,074 ml, 0,149 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 125 °C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el material en bruto se disolvió en DMF (4,0 ml) y se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 60-100 % durante 25 minutos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 12 (2,5 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (t, *J*_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,70 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,77 min, MS (ESI) *m/z*: 388,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 13 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,6-difluoro-7-metoxibenzo[d]tiazol

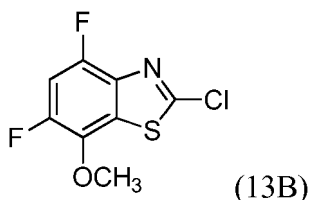


Intermedio 13A: 4,6-difluoro-7-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina



A 2,4-difluoro-5-metoxianilina (270 mg, 1,697 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se le añadió tiocianato de amonio (194 mg, 2,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió tribromuro de benciltrimetilamonio (662 mg, 1,697 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) gota a gota (10 min). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se recogió, 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 cloroformo/MeOH, y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 12 g que se eluyó con 5 % durante 3 min, y después un gradiente de 12 min del 5 % al 75 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 13A (240 mg, 1,110 mmol, rendimiento del 65,4 %) en forma de un sólido pálido. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 6,98 (dd, J = 12,1, 10,5 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 1,7 Hz, 3H); ^{19}F RMN (471 MHz, metanol- d_4) δ -132,46 (s, 1F), -139,29 (s, 1F); LC-MS: método A, TR = 1,54 min, MS (ESI) m/z : 217,0 (M+H) $^+$.

Intermedio 13B: 2-cloro-4,6-difluoro-7-metoxibenzo[d]tiazol



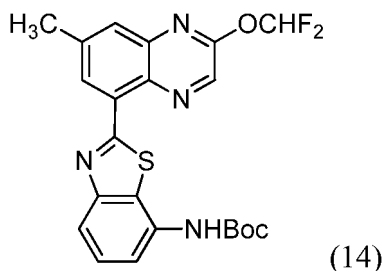
A una solución de cloruro de cobre (II) (82 mg, 0,611 mmol) en acetonitrilo (6,0 ml) a 40 °C se le añadió nitrito de *terc*-butilo (0,087 ml, 0,661 mmol) seguido del Intermedio 13A (110 mg, 0,509 mmol) en forma de un sólido. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1,0 h y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado y salmuera. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 13B (12 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 10,01 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 7,07 (dd, J = 12,1, 9,6 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 2,2 Hz, 3H); ^{19}F RMN (471 MHz, cloroformo- d) δ -125,09 (s, 1F), -130,33 (s, 1F); LC-MS: método A, TR = 2,01 min, MS (ESI) m/z : 236,0 y 238,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 13:

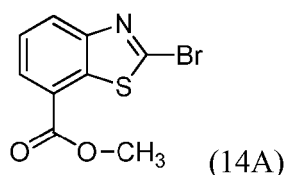
Al Intermedio I-1 (12 mg, 0,036 mmol), el Intermedio 13B (11,36 mg, 0,048 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (2,332 mg, 2,86 μmol) se les añadieron tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,045 ml, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 125 °C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el residuo en bruto se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 70-100 % en 10 min; TR = 9,0 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 13 (2,0 mg, 4,84 μmol , rendimiento del 13,55 %). ^1H RMN (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 1,9; 0,8 Hz, 1H), 7,73 (t, J_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 12,0; 10,3 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,73 (s, 3H); ^{19}F RMN (471 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -89,97 (s, 2F), -127,74 (s, 1F), -133,31 (s, 1F); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,30 min, MS (ESI) m/z : 410,0 (M+H) $^+$.

HPLC analítica (método A): Sunfire, TR = 13,23 min, pureza del 99 %; XBridge, TR = 8,56 min, pureza del 99 %.

EJEMPLO 14 (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)carbamato de *tert*-butilo

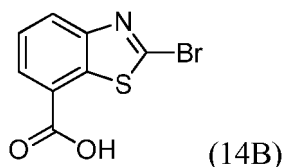


Intermedio 14A: 2-bromobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo



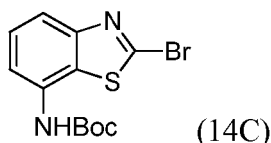
Se añadió nitrito de *tert*-butilo (1,111 ml, 8,40 mmol) a bromuro de cobre (II) (1,770 g, 7,92 mmol) en acetonitrilo seco (15 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una suspensión de 2-aminobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,80 mmol) en acetonitrilo seco (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y después a 50 °C durante 45 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. El acetonitrilo se eliminó al vacío, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2 x), bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 14A (1,2 g, 4,41 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,19 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,7; 1,1 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,02 min, MS (ESI) *m/z*: 272,0, 274,0 (M+H)⁺.

Intermedio 14B: ácido 2-bromobenzo[d]tiazol-7-carboxílico



A una solución del Intermedio 14A (0,64 g, 2,352 mmol) en THF (12 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,296 g, 7,06 mmol) disuelto en agua (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 0,5 N (20 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 14B (0,60 g, 2,325 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 7,7; 1,1 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); LC-MS: método A, TR = 1,76 min, MS (ESI) *m/z*: 258,0 y 260,0 (M+H)⁺.

Intermedio 14C: (2-bromobenzo[d]tiazol-7-il)carbamato de *tert*-butilo



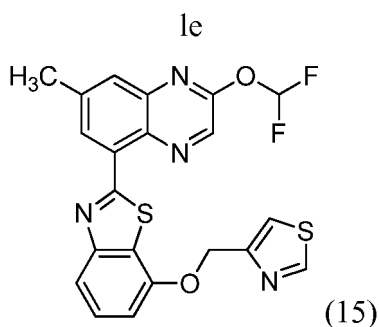
A una suspensión del Intermedio 14B (80 mg, 0,310 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió TEA (0,065 ml, 0,465 mmol). La mezcla se convirtió en una solución transparente. A esta solución se le añadieron trimetilsilil azida (0,045 ml, 0,341 mmol) y T₃P al 50 % en peso en EtOAc (0,203 ml, 0,341 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, y después se añadió *tert*-butanol (0,039 ml, 0,403 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2,0 h. Se añadieron otros 2,0 equivalentes de trietilamina y 3 equivalentes de *t*-BuOH y la mezcla se calentó

a 80 °C durante 8,0 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,5 N, y salmuera. La capa orgánica 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 12 g que se eluyó con hexanos durante 2 min, y después un gradiente de 15 min del 0 % al 30 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 14C (36 mg, 0,109 mmol, rendimiento del 35,3 %): un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,79 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 1,58 (s, 9H); LC-MS: método A, TR = 1,99 min, MS (ESI) *m/z*: 329,0 y 331,0 (M+H)⁺.

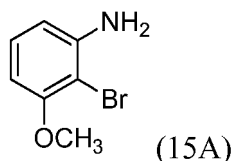
Ejemplo 14:

Al Intermedio I-1 (28 mg, 0,083 mmol), el Intermedio 14C (32,9 mg, 0,100 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (5,44 mg, 6,66 μmol) se le añadieron tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,104 ml, 0,208 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 35 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica 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 4 g que se eluyó con hexanos durante 2 min, y después un gradiente de 10 min del 0 % al 30 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar 20 mg del producto en bruto. Este producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC prep. El residuo en bruto se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 60-100 % en 10 min; TR = 8,5 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 14 (11 mg, rendimiento del 28 %). ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 1,8; 1,0 Hz, 1H), 7,69 (t, *J*_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,62 (s, 9H); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,00 min, MS (ESI) *m/z*: 459,0 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): Sunfire, TR = 11,9 min, pureza del 100 %; XBridge, TR = 7,46 min, pureza del 97 %.

EJEMPLO 15 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(tiazol-4-ilmetoxi)benzo[d]tiazol

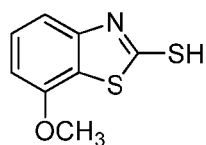


Intermedio 15A: 2-bromo-3-metoxianilina



A una suspensión de 2-bromo-1-metoxi-3-nitrobenceno (3,90 g, 16,81 mmol) y polvo de hierro (2,82 g, 50,4 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió HCl concentrado (3,08 ml, 37,0 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 2,0 h. El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en EtOAc y bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se eliminó por filtración a través de una capa de celite húmedo. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 15A (3,25 g, 16,09 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite de color pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,08 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,0; 1,4 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 8,3; 1,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H); LC-MS: método A, TR = 1,21 min, MS (ESI) *m/z*: 202,0 y 204,0 (M+H)⁺.

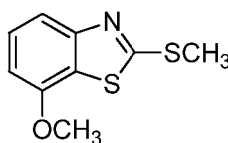
Intermedio 15B: 7-metoxibenzo[d]tiazol-2-íol



(15B)

Una solución del Intermedio 15A (3,25 g, 16,09 mmol) y O-etil carbonoditioato potásico (6,45 g, 40,2 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 135 °C en atmósfera de argón durante 6,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 20 ml de agua, seguido de la adición de 30 ml de HCl 1,0 N. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó al vacío y después se captó con tolueno (3 x) para producir el Intermedio 15B (3,1 g, 15,71 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,77 (s a, 1H), 7,38 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,63 min, MS (ESI) m/z: 198,0 (M+H)⁺.

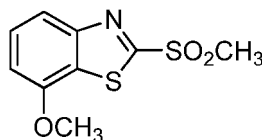
Intermedio 15C: 7-metoxi-2-(metiltio)benzo[d]tiazol



(15C)

A una solución del Intermedio 15B (2,01 g, 10,19 mmol) en DMF (40 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato potásico (3,52 g, 25,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió yodometano (0,796 ml, 12,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, momento en el que el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. Se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 15C (2,2 g, 10,41 mmol, rendimiento del 102 %) en forma de un sólido de color pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,53 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,0; 0,6 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,82 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,00 min, MS (ESI) m/z: 212,0 (M+H)⁺.

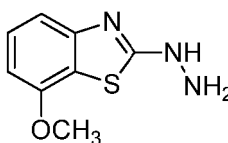
Intermedio 15D: 7-metoxi-2-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol



(15D)

A una solución del Intermedio 15C (2,2 g, 10,41 mmol) disuelto en MeOH (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de OXONE (19,20 g, 31,2 mmol) suspendido en agua (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Los análisis por HPLC y TLC indicaron que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió mediante la adición de sulfuro de dimetilo (4,62 ml, 62,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 min, el metanol se eliminó al vacío. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua. El material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se recogió. La capa orgánica se lavó con agua (2 x), bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 15D (2,5 g, 10,28 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido pálido. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,83 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,42 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,55 min, MS (ESI) m/z: 243,9 (M+H)⁺.

Intermedio 15E: 2-hidrazinil-7-metoxibenzo[d]tiazol

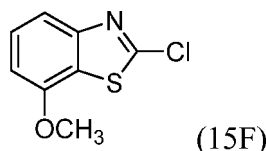


(15E)

A una suspensión del Intermedio 15D (2,5 g, 10,28 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (15,55 ml, 308 mmol). La mezcla se sonicó durante 2 min, y se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 1,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó al vacío. El material en bruto se disolvió de nuevo en MeOH y el MeOH se eliminó al vacío. Después, al material en bruto se le añadió agua enfriada con hielo (6,0 ml). El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire durante 30 min y después a alto vacío durante una noche para dar el Intermedio 15E (1,67 g, 8,55 mmol, rendimiento

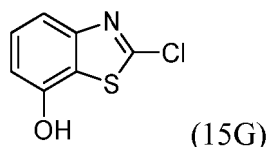
del 83 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,97 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,0; 0,8 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,3; 0,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,32 (s, 3H); LC-MS: método A, B del 0 al 100 %. TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z : 196,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Intermedio 15F: 2-cloro-7-metoxibenzo[d]tiazol



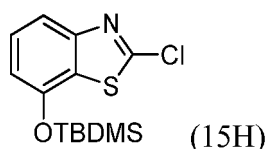
10 Al Intermedio 15E (1,6 g, 8,19 mmol) suspendido en diclorometano (8,0 ml) en un matraz de fondo redondo se le añadió cloruro de tionilo (8,37 ml, 115 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 55 °C durante 30 min. El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. El cloruro de tionilo se eliminó al vacío, y se captó una vez con EtOAc para dar un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 15F (1,6 g, 8,01 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,53-7,48 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,98 min, MS (ESI) m/z : 199,9, 201,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Intermedio 15G: 2-clorobenzo[d]tiazol-7-ol



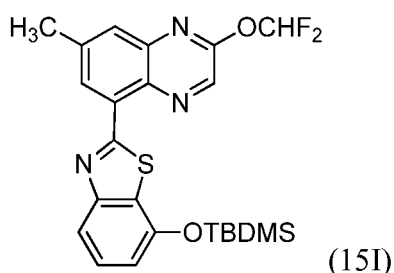
25 Se añadió cloruro de aluminio (2,67 g, 20,03 mmol) a una solución del Intermedio 15F (1,6 g, 8,01 mmol) en tolueno (40 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 1,5 h. El análisis por HPLC indicó una conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1,0 N enfriado con hielo (30 ml) y EtOAc (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se trituró con EtOAc/hexanos (1:3). El precipitado se recogió para dar el Intermedio 15G (1,3 g). El filtrado se concentró, se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 30 12 g que se eluyó con 5 % durante 2 min, y después un gradiente de 12 min del 5 % al 50 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar más cantidad de producto (96 mg). LC-MS: método A, TR = 1,66 min, MS (ESI) m/z : 186,0 y 188,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35 Intermedio 15H: 7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-clorobenzo[d]tiazol



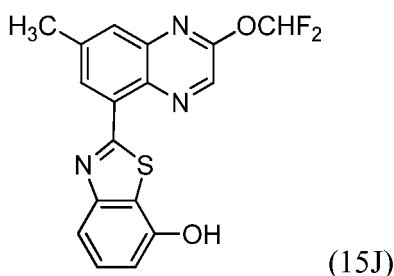
40 A una solución agitada del Intermedio 15G (1,39 g, 7,49 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (1,467 g, 9,73 mmol) e imidazol (0,892 g, 13,10 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se 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 cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 40 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 15 min de 0 % al 15 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 15H (2,14 g, 7,14 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite de color pardo. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 7,60 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,0; 0,8 Hz, 1H), 1,07 (s, 9H), 0,29 (s, 6H); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,38 min, MS (ESI) m/z : 300,0 y 302,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 15I: 7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



Al Intermedio I-1 (1,05 g, 3,12 mmol), el Intermedio 15H (1,077 g, 3,59 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II) con diclorometano (1:1) (0,128 g, 0,156 mmol) se les añadieron tolueno (9 ml), EtOH (3 ml) y carbonato sódico (2 M, 3,12 ml, 6,25 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 70 min. El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. La capa orgánica se recogió, 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/cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 20 min del 0 % al 75 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 15I (0,98 g, 2,069 mmol, rendimiento del 66,2 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,81 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,68 (t, J_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,8; 0,7 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,13 (s, 9H), 0,35 (s, 6H); ¹⁹F RMN (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,74 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 80 al 100 %. TR = 2,41 min, MS (ESI) m/z: 474,0 (M+H)⁺.

Intermedio 15J: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-ol

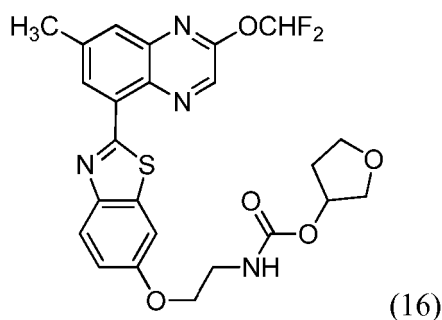


A una solución del Intermedio 15I (1,96 g, 4,14 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido acético (0,521 ml, 9,10 mmol) seguido de la adición de TBAF 1,0 N en THF (4,97 ml, 4,97 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, momento en el que los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado (2 x) y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se trituró con EtOAc/hexanos (1:4). El precipitado se recogió por filtración para dar el Intermedio 15J (1,40 g, 3,893 mmol, rendimiento del 94,0 %). El filtrado se concentró adicionalmente y se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 5 %-50 % en hexanos durante 12 min para dar más cantidad de producto (60 mg). ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,78 (s, 1H), 8,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (t, J_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,3; 0,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,7; 0,6 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, metanol-d₄) δ -91,07 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 1,68 min, MS (ESI) m/z: 360,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 15:

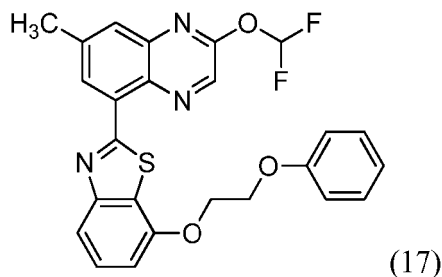
Una solución de 4-hidroximetil tiazol (24,03 mg, 0,209 mmol) y DIAD (0,041 ml, 0,209 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió gota a gota a una mezcla del Intermedio 15J (25 mg, 0,070 mmol) y trietilfosfina (36,5 mg, 0,139 mmol) en THF (0,5 ml) calentado a 65 °C. Al final de la adición, los análisis por HPLC y LCMS indicaron una conversión completa del material de partida en el producto. El disolvente se eliminó al vacío y el material en bruto se disolvió en DMSO/acetonitrilo (2 ml/1 ml), se filtró y se purificó por HPLC prep. (método A, B al 65-100 % en 10 min; TR = 7,2 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 15 (10 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 31,2 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,69 (t, J_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,74 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 1,94 min, MS (ESI) m/z: 457,0 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): Sunfire, TR = 11,07 min, pureza del 99 %; XBridge, TR = 7,14 min, pureza del 99 %.

EJEMPLO 16 2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de tetrahidrofuran-3-ilo



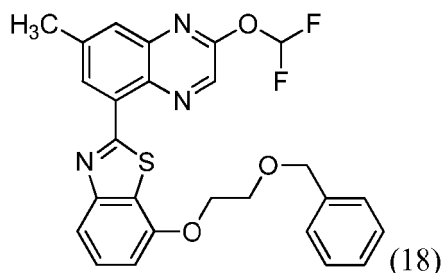
A una solución agitada de THF-3-ol (8,21 mg, 0,093 mmol) en diclorometano (0,6 ml) se le añadió fosgeno al 20 % en tolueno (0,078 ml, 0,149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se eliminó al vacío. El cloroformiato obtenido se disolvió en diclorometano (0,5 ml) y se añadió a una solución del Intermedio I-4 (15 mg, 0,037 mmol) y TEA (0,026 ml, 0,186 mmol) en diclorometano (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó al vacío. El material en bruto se disolvió en acetonitrilo/DMSO (1 ml/0,5 ml) y se purificó por HPLC prep. (método A, B al 60-100 % en 10 min; TR = 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 16 (3,0 mg, 5,69 μ mol, rendimiento del 15,27 %). ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,9; 0,8 Hz, 1H), 7,68 (t, J_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,1; 2,5 Hz, 1H), 5,35-5,24 (m, 2H), 4,18 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,99-3,86 (m, 3H), 3,69 (c, J = 5,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,20 (dd, J = 14,2; 6,2 Hz, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H); ^{19}F RMN (471 MHz, cloroformo- d) δ -89,77 (s, 2F); LC-MS: método A, TR = 2,31 min, MS (ESI) m/z : 517,0 (M+H) $^+$. HPLC analítica (método A): Sunfire, TR = 8,80 min, pureza del 98 %; XBridge, TR = 5,64 min, pureza del 98 %.

EJEMPLO 17 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(2-fenoxietoxi)benzo[d]tiazol



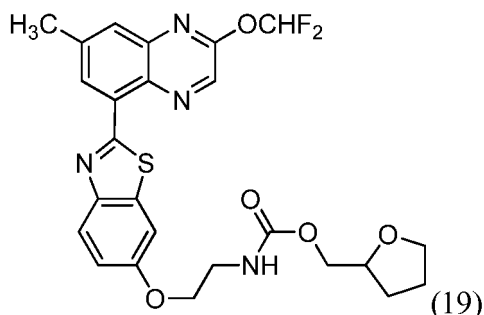
Una solución de 2-fenoxietanol (20,76 mg, 0,150 mmol) y DIAD (0,029 ml, 0,150 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió gota a gota a una mezcla del Intermedio 15J (18 mg, 0,050 mmol) y trifenilfosfina (26,3 mg, 0,100 mmol) en THF (0,5 ml) calentado a 65 °C. Al final de la adición, los análisis por HPLC y LCMS indicaron una conversión completa del material de partida en el producto. El disolvente se eliminó al vacío y el material en bruto se disolvió en DMSO/acetonitrilo (1 ml/1 ml), se filtró y se purificó por HPLC prep. (método A, B al 80-100 % en 10 min; TR = 8 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 17 (13 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 52,5 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,66 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (t, *J*_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,95-6,89 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,51-4,47 (m, 2H), 4,41-4,36 (m, 2H), 2,59 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, metanol-d₄) δ -93,93 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,35 min, MS (ESI) *m/z*: 480,0 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): Sunfire, TR = 5,27 min, pureza del 97 %; XBridge, TR = 2,99 min, pureza del 97 %.

EJEMPLO 18 7-(2-(benciloxi)etoxi)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



Una solución de 2-(benciloxi)etanol (22,87 mg, 0,150 mmol) y DIAD (0,029 ml, 0,150 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió gota a gota a una mezcla del Intermedio 15J (18 mg, 0,050 mmol) y trifenilfosfina (26,3 mg, 0,100 mmol) en THF (0,5 ml) calentado a 65 °C. Al final de la adición, los análisis por HPLC y LCMS indicaron una conversión completa del material de partida en el producto. El disolvente se eliminó al vacío y el material en bruto se disolvió en DMSO/acetonitrilo (1 ml/1 ml), se filtró y se purificó por HPLC prep. (método A, B al 65-100 % en 10 min; TR = 7,2 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 18 (5,0 mg, 9,83 μmol, rendimiento del 19,62 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,87 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 2,2; 1,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, *J*_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,47-4,42 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 2H), 2,72 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,74 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,33 min, MS (ESI) *m/z*: 494,0 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): Sunfire, TR = 5,58 min, pureza del 96 %; XBridge, TR = 3,01 min, pureza del 98 %.

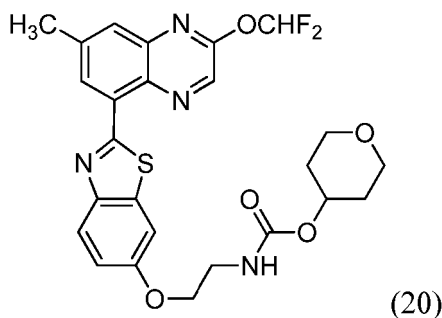
EJEMPLO 19 (2-((2-(2-(Difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de (tetrahidrofuran-2-il)metilo



A una solución de (THF-2-il)metanol (0,194 ml, 1,997 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se le añadió fosgeno, al 20 % en tolueno (3,15 ml, 5,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío para dar el cloroformiato (0,32 g, 1,944 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un líquido incoloro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución del Intermedio I-4 (15 mg, 0,037 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se le añadió DIEA (0,052 ml, 0,298 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, se añadió el cloroformiato obtenido anteriormente (18,40 mg, 0,112 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó al vacío. El material en bruto se disolvió en acetonitrilo/DMSO (1 ml/1,0 ml) y se purificó por HPLC prep. (método A, B al 60-100 % en 10 min; TR = 6,5 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 19 (14 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 68,7 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,73 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 1,9; 1,1 Hz, 1H), 7,67 (t, *J*_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,9; 2,3 Hz, 1H), 5,40 (s a, 1H), 4,25 (dd, *J* = 11,3; 3,0 Hz, 1H), 4,19-4,15 (m, 3H), 4,03 (dd, *J* = 11,1; 7,6 Hz, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,69 (c, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H); ¹⁹F RMN (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,77 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 1,88 min, MS (ESI) *m/z*: 531,0 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): Sunfire, TR = 4,06 min, pureza del 97 %; XBridge, TR = 3,02 min, pureza del 97 %.

EJEMPLO 20 (2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo

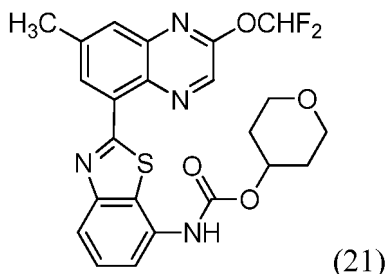


A una solución de tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,196 ml, 2,056 mmol) y en diclorometano (2,0 ml) se le añadió fosgeno, al 20 % en tolueno (3,25 ml, 6,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El

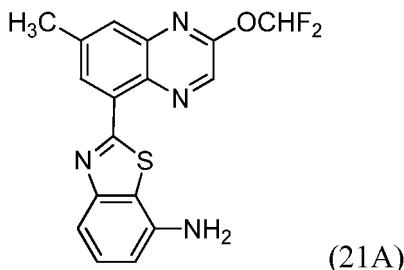
disolvente se eliminó al vacío para dar el cloroformiato (0,33 g, 2,005 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un líquido incoloro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución del Intermedio I-4 (15 mg, 0,037 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se le añadió DIEA (0,052 ml, 0,298 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, se añadió el cloroformiato (18,40 mg, 0,112 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó al vacío. El material en bruto se disolvió en acetonitrilo/DMSO (1 ml/1,0 ml) y se purificó por HPLC prep. (método A, B al 60-100 % en 10 min; TR = 6,5 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 20 (4,0 mg, 7,39 μ mol, rendimiento del 19,82 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,8; 1,0 Hz, 1H), 7,67 (t, J_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,91 (s a, 1H), 4,19 (t, J = 5,1 Hz, 3H), 3,99-3,93 (m, 4H), 3,70 (c, J = 5,3 Hz, 3H), 3,58 (t, J = 9,5 Hz, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,98 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H); ^{19}F RMN (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,78 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 1,86 min, MS (ESI) m/z : 531,0 (M+H) $^+$. HPLC analítica (método A): Sunfire, TR = 4,09 min, pureza del 97 %; XBridge, TR = 3,04 min, pureza del 98 %.

EJEMPLO 21 (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)carbamato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo



Intermedio 21A: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-amina

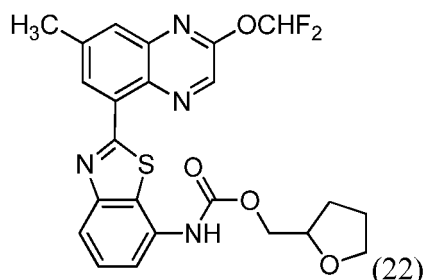


A una suspensión del Ejemplo 14 (90 mg, 0,196 mmol) en acetato de etilo (1,0 ml) y MeOH (1,0 ml) se le añadió HCl 4,0 N en dioxano (2,454 ml, 9,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo en bruto se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 10 min; TR = 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente. El TFA se eliminó disolviéndolo de nuevo en EtOAc y lavando con bicarbonato sódico saturado. Después de la evaporación del disolvente y la liofilización, se obtuvo el Intermedio 21A (47 mg, 0,125 mmol, rendimiento del 63,5 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,84 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (t, J_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H); LC-MS: Método A, B del 40 al 100 %. TR = 1,60 min, MS (ESI) m/z : 359,0 (M+H) $^+$. HPLC analítica (método A): Sunfire, TR = 5,54 min, pureza del 95 %; XBridge, TR = 4,54 min, pureza del 95 %.

Ejemplo 21:

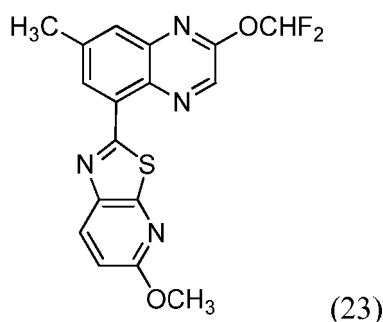
A una solución del Intermedio 21A (15 mg, 0,042 mmol) en THF (0,8 ml) se le añadió TEA (0,035 ml, 0,251 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 min, se añadió el cloroformiato preparado en el Ejemplo 20 (20,67 mg, 0,126 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1,0 N (0,25 ml). El disolvente se eliminó al vacío. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 40-75 % durante 10 minutos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 21 (8 mg). ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,72 (s, 2H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,71 (t, J_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 5,01 (dt, J = 8,4; 4,3 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,98 (s a, 2H), 3,66-3,59 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,08 (dd, J = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 1,83 (ddt, J = 13,2, 8,8, 4,3 Hz, 1H); LC-MS: método A, TR = 2,18 min, MS (ESI) m/z : 487,2 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 22 (2-(2-(Difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)carbamato de (tetrahidrofuran-2-il)metilo

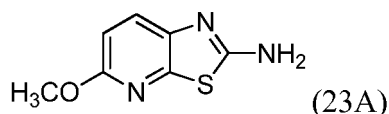


- 5 A una solución del Intermedio 21A (15 mg, 0,042 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió TEA (0,035 ml, 0,251 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 min, se añadió el cloroformiato preparado en el Ejemplo 19 (15,16 mg, 0,092 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1,0 N (0,25 ml). El disolvente se eliminó al vacío. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 40-75 % durante 13 minutos). Las fracciones que contenían el producto deseado
- 10 se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 22 (9 mg). ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (t, J_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 11,3; 3,3 Hz, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,10 (dd, J = 12,1; 5,8 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H); LC-MS: método A, TR = 2,18 min, MS (ESI) m/z : 487,3 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

15 EJEMPLO 23 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridina

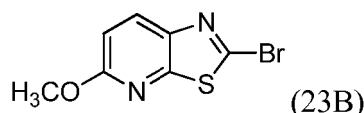


20 Intermedio 23A: 5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-amina



- 25 A 6-metoxipiridin-3-amina (636 mg, 5,12 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se le añadió tiocianato de amonio (585 mg, 7,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió tribromuro de benciltrimetilamonio (1998 mg, 5,12 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) gota a gota (10 min). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron un solo pico principal con la masa deseada. La mezcla se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se
- 30 obtuvo el Intermedio 23A (900 mg, 4,97 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color pardo. El análisis por ^1H RMN indicó una pureza > 90 %. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z : 181,9 (M+H) $^+$.

35 Intermedio 23B: 2-bromo-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridina

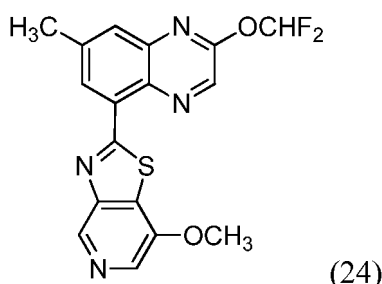


Se añadió nitrito de *terc*-butilo (0,175 ml, 1,324 mmol) a bromuro de cobre (II) (266 mg, 1,192 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió el Intermedio 23A (160 mg, 0,883 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. El acetonitrilo se eliminó al vacío, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 0,5 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, algunas impurezas insolubles se eliminaron por filtración a través de una capa de celite húmedo. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó con sulfato de sodio. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 30 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de gel de sílice de 12 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 23B (194 mg, 0,792 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,92 min, MS (ESI) *m/z*: 244,8 y 246,8 (M+H)⁺.

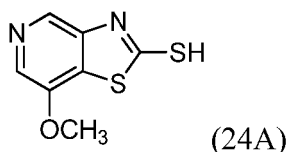
Ejemplo 23:

Al Intermedio I-1 (25 mg, 0,074 mmol), el Intermedio 23B (22,79 mg, 0,093 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (3,04 mg, 3,72 μmol) se les añadieron tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,082 ml, 0,164 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 50-90 % durante 10 minutos, y después una parada de 5 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 23 (8,0 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (t, *J*_{HF} = 71,25 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,39 min, MS (ESI) *m/z*: 375,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 24 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metoxitiazolo[4,5-*c*]piridina

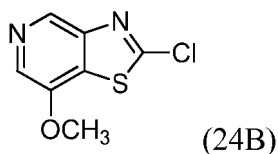


Intermedio 24A: 7-metoxitiazolo[4,5-*c*]piridin-2-tiol



Una solución de 4-cloro-5-metoxipiridin-3-amina (0,25 g, 1,576 mmol) y O-etil carbonoditioato potásico (0,695 g, 4,34 mmol) en DMF (2) se calentó a 135 °C en atmósfera de argón durante 3,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 2,0 ml de agua, seguido de la adición de 10 ml de HCl 1,0 N. El precipitado formado se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó al vacío y después se liofilizó para dar el Intermedio 24A (0,27 g, 1,362 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 4,02 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,20 min, MS (ESI) *m/z*: 198,9 (M+H)⁺.

Intermedio 24B: 2-cloro-7-metoxitiazolo[4,5-*c*]piridina



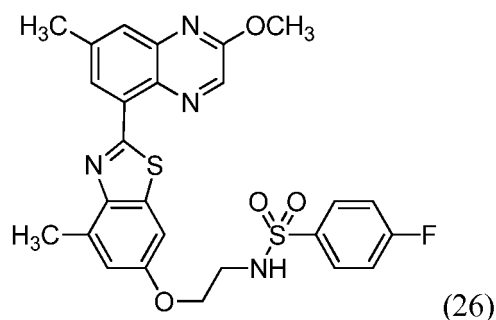
A una suspensión del Intermedio 24A (60 mg, 0,303 mmol) en diclorometano (0,3 ml) se le añadió cloruro de sulfuro (0,492 ml, 6,05 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la suspensión de color amarillo se le añadió hielo/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min para descomponer el exceso de cloruro de sulfuro (¡exotermia!). Se añadieron EtOAc y NaOH 4,0 N para ajustar el pH a 10-12. La capa orgánica se recogió, 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 cloroformo y se cargó sobre un cartucho de gel de sílice de 4 g que se eluyó con EtOAc al 5 % en hexanos durante 2 min, y después un gradiente de 10 min del 5 % al 60 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 24B (40 mg, 0,199 mmol, rendimiento del 65,9 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8,95 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,11 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z : 200,9 y 202,9 (M+H) $^+$.

Ejemplo 24:

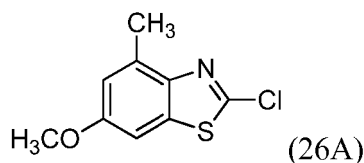
Al Intermedio I-1 (30 mg, 0,089 mmol), el Intermedio 24B (22,38 mg, 0,112 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (3,64 mg, 4,46 μmol) se les añadieron tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,098 ml, 0,196 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 35-80 % durante 10 minutos, y después un

Después de una parada de cinco minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 24 (4,1 mg). ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 9,23 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (t, $J_{\text{HF}} = 71,50$ Hz, 1H), 4,24 (s, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -77,11 (s a, 3F, TFA), -90,66 (s, 2F); LC-MS: método A, TR = 1,95 min, MS (ESI) m/z : 374,9 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 91 %.

EJEMPLO 26 4-fluoro-N-(2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida

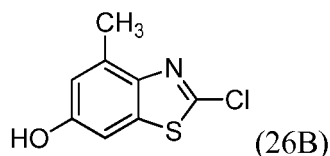


Intermedio 26A: 2-cloro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol



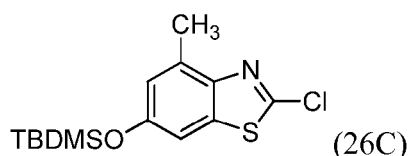
A una solución de cloruro de cobre (II) (1,661 g, 12,35 mmol) en acetonitrilo (8 ml) a 40 °C se le añadió nitrito de *terc*-butilo (1,769 ml, 13,38 mmol) seguido del Intermedio I-3A (2 g, 10,30 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó a 40 °C durante 2,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron una conversión completa del material de partida. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado y salmuera. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 26A (2,4 g, 11,23 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color pardo. El análisis por ^1H RMN indicó una pureza > 95 %. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 7,07 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,93-6,77 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); LC-MS: método B, B del 0 al 100 %, tiempo de retención: 2,08 min, $[\text{M}+1]^+ = 213,9$

Intermedio 26B: 2-cloro-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol



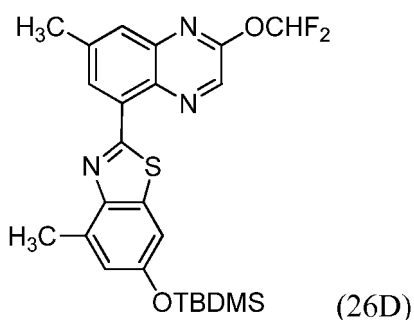
Se añadió cloruro de aluminio (4,49 g, 33,7 mmol) a una solución del Intermedio 26A (2,4 g, 11,23 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 1,5 h. El análisis por TLC indicó una conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1,0 N enfriado con hielo (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x), bicarbonato sódico saturado (3 x) y agua (3 x) y se secó al aire durante 1,0 h al vacío. Se secó adicionalmente a alto vacío durante una noche para dar el Intermedio 26B en forma de un sólido de color pardo (1,9 g). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,57 (s, 3H). LCMS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 1,72 min, MS (ESI) m/z: 200,0 y 202,0 (M+H)⁺.

Intermedio 26C: 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-cloro-4-metilbenzo[d]tiazol



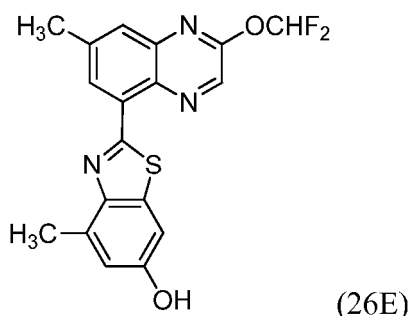
A una solución agitada del Intermedio 26B (2,2 g, 11,02 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (2,325 g, 15,43 mmol) e imidazol (1,313 g, 19,28 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,0 h. Los análisis por HPLC y TLC indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica 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 cloroformo y se cargó en una columna ISCO de 120 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 30 min de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 26C (1,57 g, 5,00 mmol, rendimiento del 45,4 %) en forma de un sólido de color naranja. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,09-6,94 (m, 1H), 6,81 (dd, J = 2,5; 0,8 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,23 (s, 6H). LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,72 min, MS (ESI) m/z: 314,0 y 316,0,0 (M+H)⁺.

Intermedio 26D: 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol



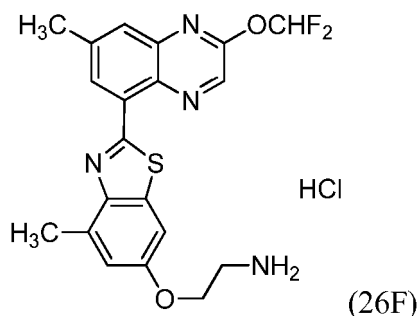
Al Intermedio I-1 (310 mg, 0,922 mmol), el Intermedio 26C (333 mg, 1,061 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (37,7 mg, 0,046 mmol) se les añadieron tolueno (3 ml), EtOH (1 ml) y carbonato sódico (2 M, 0,922 ml, 1,844 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 40 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. La capa orgánica se recogió, 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 cloroformo y se cargó en una columna ISCO de 12 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 75 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 26D (450 mg, 0,923 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,72 min, MS (ESI) m/z: 488,0 (M+H)⁺.

Intermedio 26E: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol



A una solución del Intermedio 26D (450 mg, 0,923 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido acético (0,116 ml, 2,030 mmol) seguido de la adición de TBAF 1,0 N en THF (1,107 ml, 1,107 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado (2 x) y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo de EtOAc al 5 % a EtOAc al 50 % en hexanos para dar el Intermedio 26E (290 mg, 0,777 mmol, rendimiento del 84 %). ^1H RMN (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,81 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 1,8; 1,0 Hz, 1H), 7,89-7,51 (m, 1H), 7,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 2,5; 0,8 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 1,44 min, MS (ESI) m/z : 373,9 (M + H) $^+$.

Intermedio 26F: clorhidrato de 2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanamina



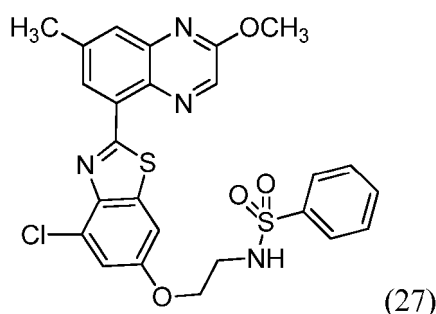
Una solución de DIAD (0,391 ml, 2,009 mmol) se añadió a una mezcla del Intermedio 26E (250 mg, 0,670 mmol). Se añadieron gota a gota (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (108 mg, 0,670 mmol) y trifenilfosfina (351 mg, 1,339 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se calentó 110 °C durante 30 min. La mezcla se concentró, se disolvió en 1 ml de DCM y se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se concentró. La muestra se disolvió de nuevo en 5 ml de DCM y se añadió HCl 4 N/dioxano (8,37 ml, 33,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó al vacío para dar el Intermedio 26F (250 mg, 0,552 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,62 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J_{HF} = 72 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,02-4,95 (m, 2H), 3,98 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,72 (s, 4H), 2,58 (s, 4H); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,12 min, MS (ESI) m/z : 416,9 (M + H) $^+$.

Ejemplo 26:

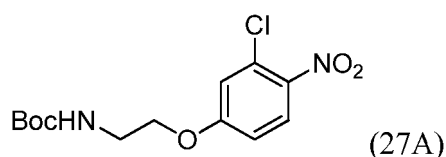
A una solución del Intermedio 26F (15 mg, 0,033 mmol) y DIEA (0,058 ml, 0,331 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió una solución de cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (7,73 mg, 0,040 mmol) en 0,2 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se disolvió en 1 ml de MeOH y se añadió metóxido sódico (0,199 ml, 0,099 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 45-85 % durante 20 minutos, y después una parada de 5 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 26 (7,0 mg). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,3; 5,5 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,06 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,360 min, MS (ESI) m/z : 539,2 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 27

N-(2-((4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida

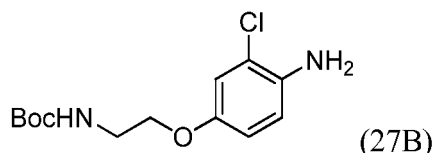


Intermedio 27A: (2-(3-cloro-4-nitrofenoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo



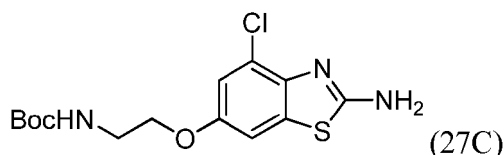
A una solución de (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (918 mg, 5,70 mmol) en THF (8 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio 0,5 M en tolueno (12,53 ml, 6,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 2-cloro-4-fluoro-1-nitrobenceno (500 mg, 2,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y después a 55 °C durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se inactivó con cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, 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 45 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de gel de sílice de 40 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 27A (425 mg, 1,342 mmol, rendimiento del 47,1 %) en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,04-8,00 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,58 (c, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H); LC-MS: método A, TR = 1,97 min, MS (ESI) *m/z*: 261,1 y 263,1 (M-t-Bu)⁺.

Intermedio 27B: (2-(4-amino-3-clorofenoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución del Intermedio 27A (0,42 g, 1,326 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadieron cloruro de amonio (1,135 g, 21,22 mmol) y polvo de cinc (0,694 g, 10,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. El MeOH se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se recogió, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 27B (380 mg, 1,325 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 6,87 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 3,95 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,51 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H); LC-MS: método A, TR = 1,47 min, MS (ESI) *m/z*: 187,1 y 189,1 (M-Boc)⁺.

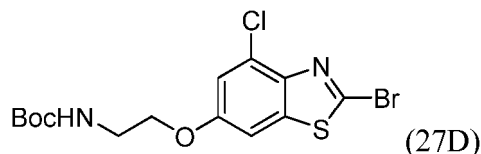
Intermedio 27C: (2-((2-amino-4-clorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo



Al Intermedio 27B (465 mg, 1,622 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) se le añadió tiocianato de amonio (216 mg, 2,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió tribromuro de benciltrimetilamonio (854 mg, 2,189 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) gota a gota (5 min). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron una presencia de aprox. 30 % del material de partida. Después, se añadieron otra porción de tiocianato de amonio (211 mg, 2,77 mmol) y tribromuro de benciltrimetilamonio (415 mg, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El acetonitrilo se eliminó al vacío. La mezcla se diluyó con EtOAc, y THF/bicarbonato sódico saturado. El

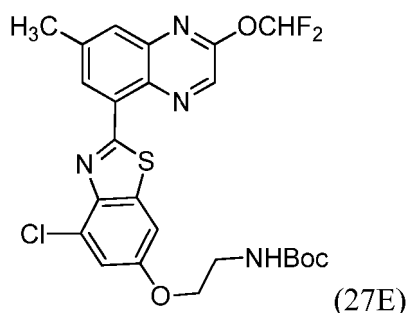
material insoluble se eliminó por filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 27C (460 mg, 1,204 mmol, rendimiento del 74,3 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 (s, 2H), 7,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,27 (c, J = 5,5 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); LC-MS: método A, TR = 1,67 min, MS (ESI) m/z : 344,1 (M+H) $^+$.

Intermedio 27D: (2-((2-bromo-4-clorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo



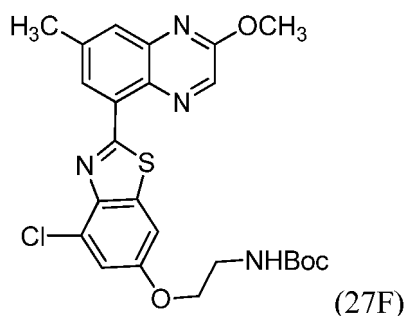
Se añadió nitrito de *tert*-butilo (0,249 ml, 1,885 mmol) a bromuro de cobre (II) (421 mg, 1,885 mmol) en acetonitrilo (6 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota el Intermedio 27C (405 mg, 1,178 mmol) suspendido en acetonitrilo (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 0,5 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado, 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 35 % en hexano durante 18 min usando un cartucho de gel de sílice de 24 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 27D (411 mg, 1,008 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un semisólido que se liofilizó para dar un sólido. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,09 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,58 (c, J = 5,0 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H); LC-MS: método A, TR = 1,72 min, MS (ESI) m/z : 407,0 y 409,0 (M+H) $^+$.

Intermedio 27E: (2-((4-cloro-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo



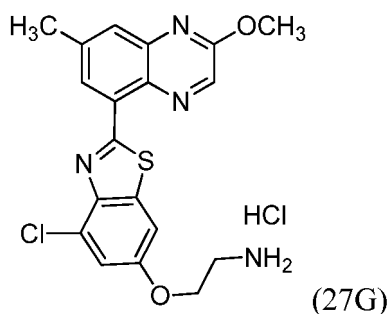
Al Intermedio 27D (358 mg, 0,878 mmol) y el Intermedio I-1 (295 mg, 0,878 mmol) se les añadieron tolueno (6 ml) y EtOH (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (35,9 mg, 0,044 mmol). El matraz se degasificó y se lavó abundantemente con argón. Se añadió gota a gota carbonato sódico (2 M, 0,878 ml, 1,756 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 120 °C durante 35 min. Los análisis por HPLC y TLC indicaron que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 35 % en hexanos durante 15 min usando un cartucho de gel de sílice de 24 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 27E (421 mg, 0,784 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 1,9; 1,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,49 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -90,04 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 40 al 100 %. TR = 2,44 min, MS (ESI) m/z : 537,2 (M+H) $^+$.

Intermedio 27F: (2-((4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo



Al Intermedio 27E (400 mg, 0,745 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió NaOMe 0,5 N en MeOH (3,28 ml, 1,639 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, se diluyó con THF (3,0 ml) y EtOAc (10 ml) y se inactivó con HCl 1,0 N (1,862 ml, 1,862 mmol). Se añadió THF (50 ml) seguido de salmuera. La mezcla se convirtió en una solución limpia. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 27F (370 mg, 0,739 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 1,8; 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 5,78 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); LC-MS: Método A, B del 40 al 100 %. TR = 2,44 min, MS (ESI) *m/z*: 501,2 y 503,2 (M+H)⁺.

Intermedio 27G: clorhidrato de 2-((4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanamina

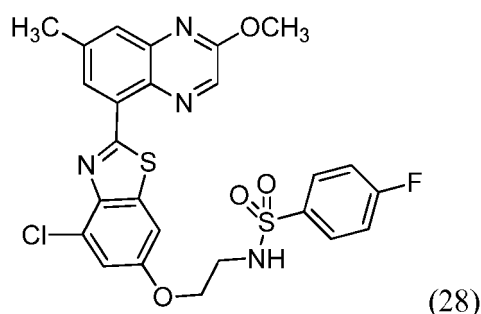


Al Intermedio 27F (0,32 g, 0,639 mmol) se le añadió HCl 4,0 N en dioxano (15,97 ml, 63,9 mmol) seguido de MeOH (8,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó al vacío. El material en bruto se repartió entre EtOAc/bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se liofilizó para dar el Intermedio 27G (50 mg, 0,114 mmol, rendimiento del 17,90 %). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,27 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,44 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,99 min, MS (ESI) *m/z*: 401,1 y 403,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 27:

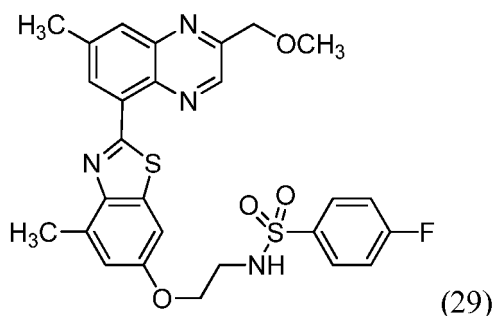
Al Intermedio 27G (24 mg, 0,055 mmol) en DMF (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,058 ml, 0,329 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 min, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (10,61 µl, 0,082 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (1,0 ml). El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 40-85 % durante 20 minutos, y después una parada de 5 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 27 (6,4 mg, rendimiento del 22 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 4H), 7,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,11-4,07 (m, 5H), 3,22 (s, 2H), 2,65 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,55 min, MS (ESI) *m/z*: 541,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 28 N-(2-((4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida



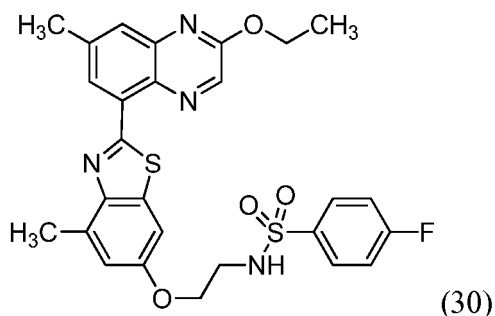
Al Intermedio 27G (30 mg, 0,069 mmol) en DMF (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,060 ml, 0,343 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 min, Se añadió cloruro de 4-fluorobenzenosulfonilo (14,68 mg, 0,075 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se interrumpió con MeOH (1,0 ml) y se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 45-85 % durante 20 minutos, y después una parada de 5 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 28 (8,9 mg, rendimiento del 22 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,11-4,07 (m, 5H), 3,24 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,50 min, MS (ESI) *m/z*: 559,0 y 561,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 29 4-fluoro-N-(2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)benzenosulfonamida

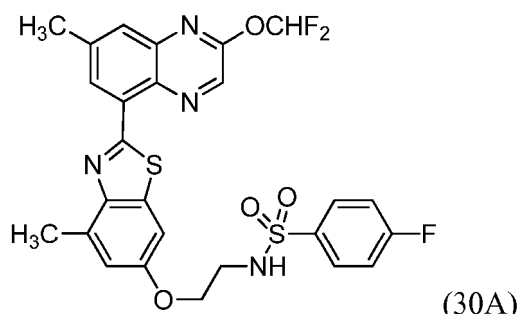


Al Intermedio I-2 (41 mg, 0,177 mmol), el Intermedio I-5 (79 mg, 0,177 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (7,21 mg, 8,83 μmol) se le añadieron tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla se soncó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,177 ml, 0,353 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo en bruto se disolvió en DMSO/MeOH (3,5 ml de cada), y se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 65-100 % en 10 min; y después B al 100 % en 2 min, TR = 7,2 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 29 (59 mg, 0,106 mmol, rendimiento del 59,8 %). ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 9,05 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,98-7,89 (m, 3H), 7,26 (td, *J* = 8,7; 1,8 Hz, 3H), 6,85 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,07 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,72 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, acetonitrilo-d₃) δ -107,47 (s, 1F); LC-MS: método A, TR = 2,32 min, MS (ESI) *m/z*: 553,1 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): Sunfire, TR = 10,81 min, pureza del 99 %; XBridge, TR = 6,64 min, pureza del 99 %.

EJEMPLO 30 N-(2-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobenzenosulfonamida



Intermedio 30A: N-(2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida

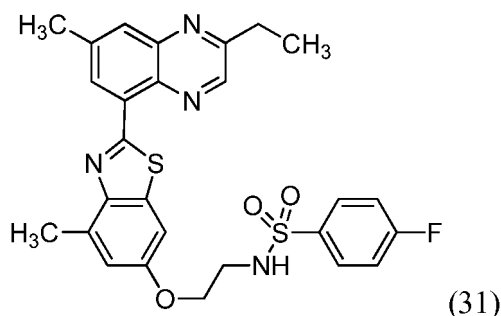


5 Al Intermedio I-1 (40 mg, 0,119 mmol), el Intermedio I-5 (48,2 mg, 0,108 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (7,07 mg, 8,65 μ mol) se le añadieron tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,119 ml, 0,238 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C
10 durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 75 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de gel de sílice de 12 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 30A (50 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-
15 MS; método A, TR = 2,71 min, MS (ESI) m/z : 575,1 (M+H)⁺.

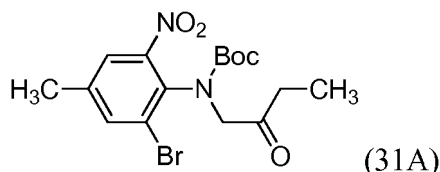
Ejemplo 30:

20 Al Intermedio 30A (14 mg, 0,024 mmol) disuelto en EtOH (0,5 ml) y THF (0,4 ml) se les añadió etóxido sódico en etanol (0,027 ml, 0,073 mmol) (21 % en peso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y se añadió otra porción de etóxido sódico en etanol (0,027 ml, 0,073 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en DMSO/MEOH (1:1) y se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 65-100 % durante 10 minutos, y después una parada de 5 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado
25 se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 30 (11,3 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,5; 5,5 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 4,54 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS; método A, TR = 2,48 min, MS (ESI) m/z : 553,3 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

30 EJEMPLO 31 N-(2-((2-(2-etil-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida



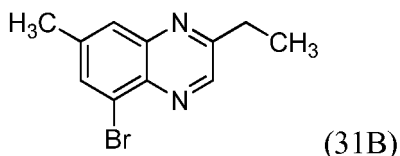
35 Intermedio 31A: (2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)(2-oxobutil)carbamato de *terc*-butilo



40 Al Intermedio I-1B (1,28 g, 3,87 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió CS₂CO₃ (2,204 g, 6,76 mmol). La solución de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, seguido de la adición de 1-bromobutan-2-ona (0,592 ml, 5,80 mmol) en acetonitrilo (0,4 ml). La solución de color pardo se volvió amarilla. La

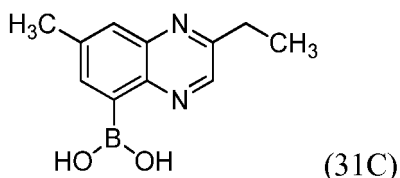
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 40 % en hexano durante 10 min usando un cartucho de gel de sílice de 40 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 31A (1,5 g, 3,74 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un líquido de color amarillo. La ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) indicó la presencia de dos rotámeros. δ 7,73-7,67 (m, 2H), 4,51-4,05 (m, 2H), 2,57-2,49 (m, 2H), 2,47 y 2,42 (s, 3H), 1,53 y 1,37 (s, 9H), 1,18 y 1,13 (t, J = 7,26 Hz, 3 H); LC-MS: método A, TR = 1,99 min, MS (ESI) m/z : 310,0 y 303,0 (M-Boc) $^+$.

10 Intermedio 31B: 5-bromo-2-etil-7-metilquinoxalina



Al Intermedio 31A (1,55 g, 3,86 mmol) en acetato de etilo (8 ml) se le añadió HCl 4,0 N en dioxano (11,59 ml, 46,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio desprotegido en forma de un aceite de color amarillo. El intermedio desprotegido se disolvió en THF (20 ml). Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (2,88 g, 12,75 mmol), seguido de HCl concentrado (0,476 ml, 5,79 mmol). La mezcla se puso y se agitó en un baño de aceite precalentado a 45 °C durante 1,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, el precipitado se eliminó con un embudo de decantación. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 31B (0,93 g, 3,70 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,70 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 2,99 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,6 Hz, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,93 min, MS (ESI) m/z : 251,1 y 253,1 (M+H) $^+$.

Intermedio 31C: ácido (2-etil-7-metilquinoxalin-5-il)borónico



Una mezcla del Intermedio 31B (129 mg, 0,514 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (261 mg, 1,027 mmol), acetato potásico (101 mg, 1,027 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (16,78 mg, 0,021 mmol) en dioxano (3,0 ml) se desgasificó burbujando argón durante 10 min. El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. El análisis por LCMS indicó la conversión completa del material de partida. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico.

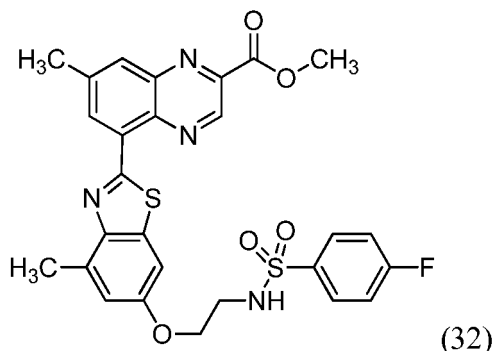
El residuo en bruto se disolvió en MeOH/DMSO (1:1) y se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 20-100 % en 10 min; y después B al 100 % en 2 min; TR = 3,5 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 31C (50 mg, 0,231 mmol, rendimiento del 45,1 %) en forma de un sólido. La ^1H RMN en CDCl_3 sugirió la presencia de formas isoméricas. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron un solo pico. LC-MS; método A, TR = 1,86 min, MS (ESI) m/z : 217,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 31:

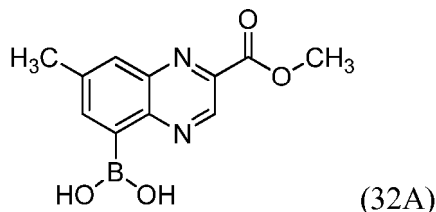
Al Intermedio 31C (8,73 mg, 0,040 mmol), el Intermedio I-5 (18 mg, 0,040 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (2,64 mg, 3,23 μmol) se le añadieron tolueno (0,9 ml) y EtOH (0,3 ml). La mezcla se soncó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,040 ml, 0,081 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 60-100 % durante 10 minutos, y después una parada de 5 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 31 (15,2 mg). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,75 (s,

1H), 8,04 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,7$; 5,4 Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 4,06 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,23 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,09 (c, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); LC-MS; método A, TR = 2,59 min, MS (ESI) m/z : 537,3 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

- 5 EJEMPLO 32 5-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de metilo

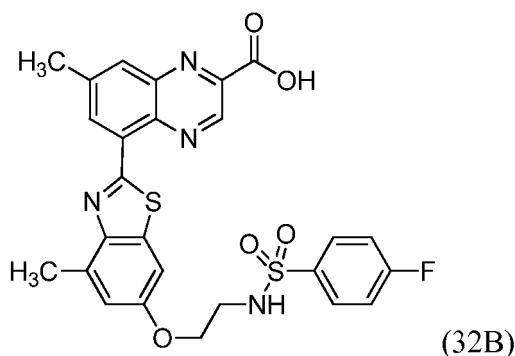


- 10 Intermedio 32A: ácido (2-(metoxycarbonil)-7-metilquinoxalin-5-il)borónico



- 15 Una mezcla de 5-bromo-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de metilo (103 mg, 0,366 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (205 mg, 0,806 mmol), acetato potásico (90 mg, 0,916 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (11,97 mg, 0,015 mmol) en dioxano (3,0 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 10 min. El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó en el reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. El análisis por LCMS indicó la conversión completa del material de partida.
- 20 La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El residuo en bruto se disolvió en MeOH/DMSO (1:1) y se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 10 min; y después B al 100 % en 2 min; TR = 3,5 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 32A (46 mg, 0,187 mmol, rendimiento del 51,0 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,43 (s, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,64 min, MS (ESI) m/z : 247,1 ácido borónico (M+H)⁺.
- 25

Intermedio 32B: ácido 5-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxílico



- 30 Al Intermedio 32A (24 mg, 0,098 mmol), el Intermedio I-5 (43,4 mg, 0,098 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (3,98 mg, 4,88 μ mol) se les añadió tolueno (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,098 ml, 0,195 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción para dar el ácido se había completado. La mezcla se
- 35

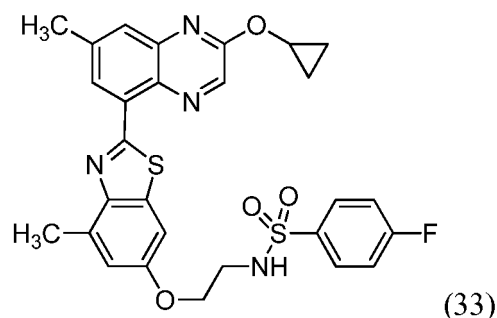
diluyó con EtOAc/THF (40 ml/20 ml) y se acidificó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró, y se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 15-55 % durante 20 minutos, y después una parada de 5 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Intermedio 32B (38,5 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,05 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98-7,89 (m, 3H), 7,48-7,41 (m, 2H), 6,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,25-3,21 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,73 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,04 min, MS (ESI) m/z: 553,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 32:

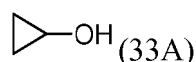
A una suspensión del Intermedio 32B (28 mg, 0,051 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) y MeOH (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió (diazometil)trimetilsilano 2,0 M en éter dietílico (0,076 ml, 0,152 mmol). La suspensión se volvió transparente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó al vacío. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 50-90 % durante 10 minutos, y después una parada de 5 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 32 (16,4 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,50 (s, 1H), 8,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,5; 5,2 Hz, 2H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,07 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,24 (s a, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,73 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,28 min, MS (ESI) m/z: 567,2 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 33
fluorobencenosulfonamida

N-(2-((2-(2-ciclopropoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-



Intermedio 33A: ciclopropanol



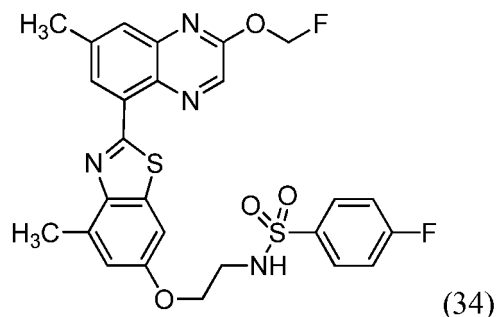
A una solución de ácido ciclopropilborónico (0,65 g, 7,57 mmol) en 10 % NaOH (5,0 ml) a 0 °C se le añadió una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % (21,44 ml, 189 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se inactivó con NaHSO₃ saturado (15 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min, la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a 0 °C para dar el Intermedio 33A (0,16 g, 2,75 mmol, rendimiento del 36,4 %) en forma de un líquido incoloro. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 3,62-3,41 (m, 1H), 0,69-0,40 (m, 4H).

Ejemplo 33:

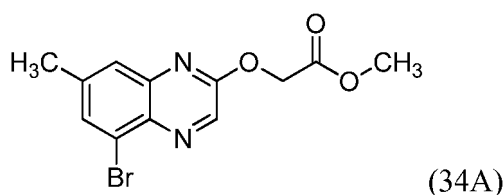
A hidruro sódico al 60 % (15,66 mg, 0,392 mmol) se le añadió el Intermedio 33A (37,9 mg, 0,653 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió una solución del Intermedio 30A (15 mg, 0,026 mmol) en DMF (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material en bruto se disolvió en DMF/acetonitrilo (1:1,2,2 ml) y se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 60-100 % durante 10 minutos, y después una parada de 5 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 33 (8,6 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,5; 5,2 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,05 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 2H); LC-MS: método A, TR = 2,67 min, MS (ESI) m/z: 565,1 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 34
il)oxi)etil)bencenosulfonamida

4-fluoro-N-(2-((2-(2-(fluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-

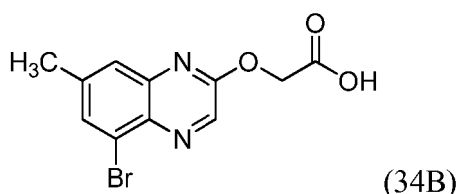


Intermedio 34A: 2-((5-bromo-7-metilquinoxalin-2-il)oxi)acetato de metilo



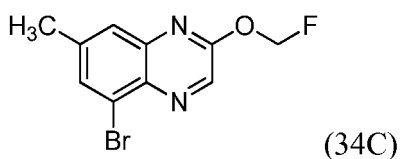
A hidruro sódico, al 60 % (411 mg, 10,27 mmol) en DMF (15 ml) enfriado con un baño de agua se le añadió 2-hidroxiacetato de metilo (0,959 ml, 12,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Se añadió una solución del Intermedio I-1G (900 mg, 3,11 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 0,5 N. 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 30 % en hexano durante 12 min usando un cartucho de gel de sílice de 40 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 34A (811 mg, 2,61 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,51 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,97 min, MS (ESI) m/z : 311,0 y 313,0 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 34B: ácido 2-((5-bromo-7-metilquinoxalin-2-il)oxi)acético



Al Intermedio 34A (811 mg, 2,61 mmol) disuelto en THF (16 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOH 1,0 N (4,56 ml, 4,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua y se inactivó con HCl 1,0 N (4,95 ml, 4,95 mmol). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 34B (730 mg, 2,457 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,63 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,5; 0,9 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,53 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,81 min, MS (ESI) m/z : 297,0 y 299,0 ($M+H$) $^+$.

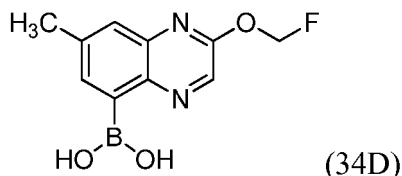
Intermedio 34C: 5-bromo-2-(fluorometoxi)-7-metilquinoxalina



A una suspensión del Intermedio 34B (400 mg, 1,346 mmol) en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió difluoruro de xenón (251 mg, 1,481 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,0 h, seguido de la adición de otra porción de difluoruro de xenón (251 mg, 1,481 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. En este punto, la suspensión se convirtió en una solución transparente. Se añadió una tercera porción de difluoruro de xenón (387 mg, 2,289 mmol) y la mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 4,0 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 30 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de gel de sílice de 24 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 34C (55 mg, 0,203 mmol, rendimiento del 15,07 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,60 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 1,7; 1,0 Hz, 1H), 6,28 y 6,16 (d, *J*_{HF} = 51,28 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -157,89 (s, 1F); LC-MS: método A, TR = 1,97 min, MS (ESI) *m/z*: 271,0 y 273,0 (M+H)⁺.

10 Intermedio 34D: ácido (2-(fluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)borónico

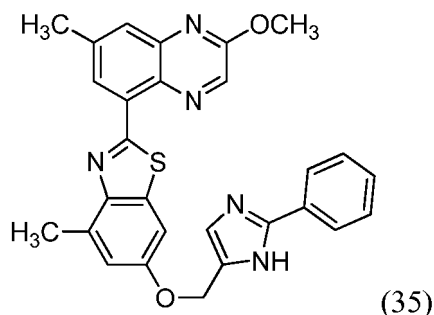


Una mezcla del Intermedio 34C (48 mg, 0,177 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (71,9 mg, 0,283 mmol), acetato potásico (34,8 mg, 0,354 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (5,78 mg, 7,08 μmol) en dioxano (2,0 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron la conversión completa del material de partida. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. El residuo en bruto se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 10 min; y después B al 100 % en 2 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 34D (20 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 47,9 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,48 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 6,24 y 6,14 (d, *J*_{HF} = 51,50 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, metanol-d₄) δ -158,05 (s a, 1F); LC-MS: método A, TR = 1,87 min, MS (ESI) *m/z*: 237,0 (M+H)⁺.

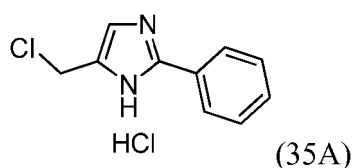
Ejemplo 34:

Al Intermedio 34D (9,54 mg, 0,040 mmol), el Intermedio I-5 (18 mg, 0,040 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (2,64 mg, 3,23 μmol) se les añadieron tolueno (0,9 ml) y EtOH (0,3 ml). La mezcla se soncó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,040 ml, 0,081 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método G, B al 60-100 % durante 20 minutos, y después una parada de 5 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 34 (19,9 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,98-7,87 (m, 3H), 7,48-7,41 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,37 y 6,23 (d, *J*_{HF} = 51,44 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,24 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,52 min, MS (ESI) *m/z*: 557,1 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 35 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-6-((2-fenil-1H-imidazol-5-il)metoxi)benzo[d]tiazol

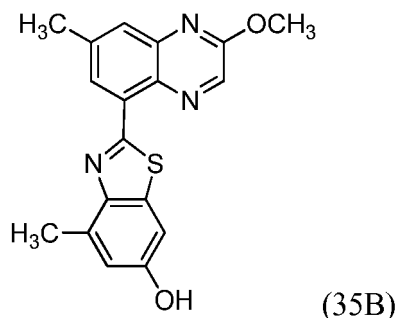


45 Intermedio 35A: clorhidrato de 5-(clorometil)-2-fenil-1H-imidazol



A (2-fenil-1H-imidazol-5-il)metanol (0,216 g, 1,240 mmol) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de tionilo (0,453 ml, 6,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después a 65 °C durante 2,0 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (5,0 ml) y la solución resultante se evaporó. La coevaporación adicional con cloroformo dio el Intermedio 35A (0,28 g, 1,222 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21-8,15 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 3H), 4,93 (s, 2H).

Intermedio 35B: 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol

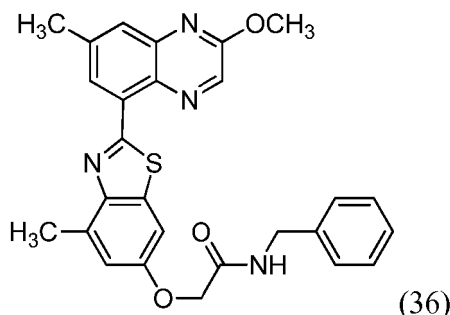


Al Intermedio 26D (561 mg, 1,150 mmol) disuelto en THF (4,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico 5,4 M en MeOH (0,746 ml, 4,03 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color rojo oscuro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 1,0 N (2,88 ml, 2,88 mmol). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el Intermedio 35B (300 mg, 0,889 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,45 min, MS (ESI) m/z: 338,1 (M+H)⁺.

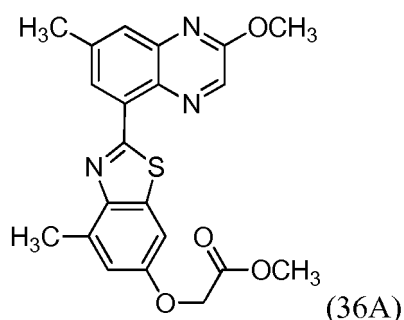
Ejemplo 35:

A una solución agitada del Intermedio 35B (25 mg, 0,074 mmol) y carbonato de cesio (97 mg, 0,296 mmol) en DMF (0,8 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución del Intermedio 35A (37,3 mg, 0,163 mmol) en DMF (0,8 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y después se añadió otra porción del Intermedio 35A (37,3 mg, 0,163 mmol) en DMF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se diluyó con EtOAc y se inactivó con cloruro de amonio. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 50-90 % durante 20 minutos, y después una parada de 5 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 35 (6,1 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,84 (s a, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,61 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 7,12 (s a, 1H), 5,26 (s a, 2H), 4,09 (s a, 3H), 2,77 (s a, 3H), 2,66 (s a, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,54 min, MS (ESI) m/z: 494,2 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 36 N-bencil-2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetamida

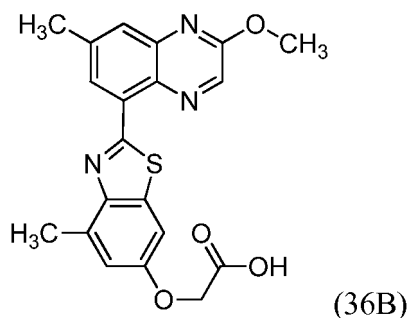


Intermedio 36A: 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo



A una suspensión del Intermedio 35B (240 mg, 0,711 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron THF (2,0 ml) y carbonato de cesio (695 mg, 2,134 mmol). La solución cambió de color amarillo a pardo. Se añadió gota a gota bromoacetato de metilo (0,328 ml, 3,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, y después a 50 °C durante 2,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/THF y agua. El producto podría no disolverse en esta etapa. La suspensión orgánica se separó de la solución acuosa y se concentró para eliminar el disolvente y el agua. El material en bruto se trituró con una mezcla de acetonitrilo y agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó para dar el Intermedio 36A (280 mg, 0,684 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. No se realizó el análisis por ¹H RMN debido a la muy pobre solubilidad en DMSO-d₆. LC-MS: método A, TR = 1,17 min, MS (ESI) *m/z*: 410,0 (M+H)⁺.

Intermedio 36B: ácido 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acético

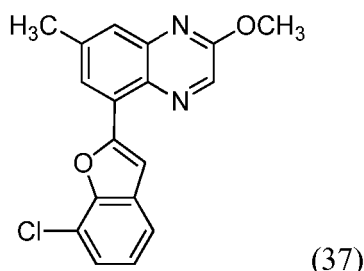


A una suspensión del Intermedio 36A (44 mg, 0,107 mmol) en THF (2,0 ml) y MeOH (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOH 1,0 N (0,537 ml, 0,537 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h con sonicación ocasional (3 x) durante 1 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 1,0 N (0,537 ml, 0,537 mmol) seguido de la adición de EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material en bruto se liofilizó para dar el Intermedio 36B (42 mg, 0,102 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un liofilizado de color amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 1,9; 0,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 2,5; 0,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,06 min, MS (ESI) *m/z*: 396,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 96 %.

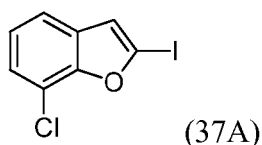
Ejemplo 36:

A una suspensión del Intermedio 36B (12,5 mg, 0,032 mmol) y fenilmetanamina (0,014 ml, 0,126 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió DIEA (0,044 ml, 0,253 mmol) seguido de T3P al 50 % en peso en EtOAc (0,075 ml, 0,126 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió mediante la adición de TFA al 0,1 % en MeOH/agua. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 60-100 % durante 15 minutos, y después una parada de 10 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 36 (9,8 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,72 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 5H), 7,11 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,39 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,55 min, MS (ESI) *m/z*: 485,2 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 95 %.

EJEMPLO 37 5-(7-clorobenzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina

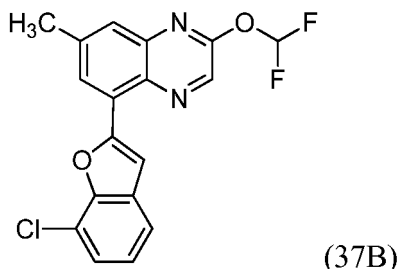


Intermedio 37A: 7-cloro-2-yodobenzofurano



A diisopropilamina (0,280 ml, 1,966 mmol) en THF (4,0 ml) a -78°C se le añadió n-BuLi 1,6 N en hexanos (1,229 ml, 1,966 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h. Se añadió 7-clorobenzofurano (200 mg, 1,311 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h. Se añadió gota a gota yodo (665 mg, 2,62 mmol) en THF (1,0 ml) hasta que persistió el color pardo (aprox. 1,3 equiv.) La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h, y después a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con cloruro de amonio saturado (5,0 ml) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 % (5,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el producto en bruto Intermedio 37A (360 mg, 1,189 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color ligeramente pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,40 (dd, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,99 (s, 1H). LC-MS: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : PM no observado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 37B: 5-(7-clorobenzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina



Al Intermedio I-1 (45,6 mg, 0,180 mmol), el Intermedio 37A (50,0 mg, 0,180 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (5,87 mg, 7,18 μmol) se les añadieron tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,157 ml, 0,314 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc/agua. El material insoluble se eliminó por filtración. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 37B (64 mg, 0,177 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (t, $J_{\text{HF}} = 71,53$ Hz, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,79 (dd, $J = 7,8; 1,0$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,8; 1,0$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,67 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 2,70 min, MS (ESI) m/z : 361,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

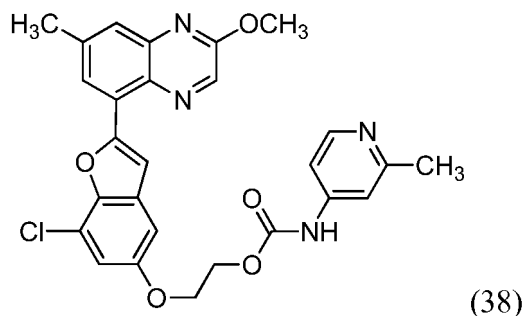
Ejemplo 37:

Al Intermedio 37B (35 mg, 0,097 mmol) disuelto en THF (1,5 ml) y MeOH (1,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico 4,3 M en MeOH (0,090 ml, 0,388 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. El análisis por LCMS indicó una conversión de aprox. el 60 %. Después, se añadió otra porción de metóxido sódico 4,3 M en MeOH (0,090 ml, 0,388 mmol) y la reacción se continuó a temperatura ambiente durante 2,0 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El metanol se eliminó al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 0,5 N (2,0 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó y concentró. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 65-100 % durante 20 minutos, y después una parada de 8 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el

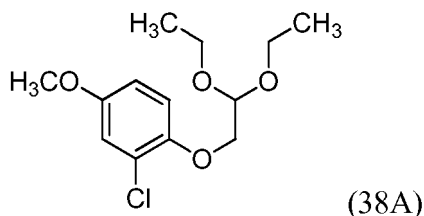
producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 37 (16,0 mg). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8; 1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,8; 1,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); LC-MS: método H, . TR = 2,76 min, MS (ESI) m/z : 325,1 y 327,1 ($M+H$) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 95 %.

5

EJEMPLO 38 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de 2-((7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etilo

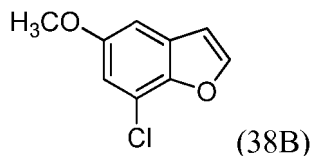


10 Intermedio 38A: 2-cloro-1-(2,2-dietoxietoxi)-4-metoxibenceno



15 A una suspensión de hidruro sódico (60 %) (0,189 g, 4,73 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió 2-cloro-4-metoxifenol (0,5 g, 3,15 mmol) disuelto en DMF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Después de que cesara el desprendimiento de hidrógeno (20 min en un baño de aceite a 40 °C), se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (0,593 ml, 3,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 38A (0,95 g, 3,46 mmol, rendimiento del 110 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 6,93 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,9; 3,0 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,71-3,64 (m, 2H), 1,27-1,22 (t, J = 7,04 Hz, 6H). LC-MS: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,02 min, MS (ESI) m/z : 297,0 ($M+Na$) $^+$.

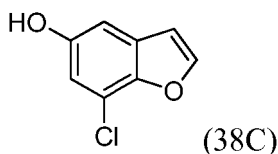
25 Intermedio 38B: 7-cloro-5-metoxibenzofurano



30 Una mezcla de Amberlyst-15 (1,2 g, 2,91 mmol) en clorobenceno (100 ml) se calentó a reflujo (temperatura del baño de aceite 165 °C) para eliminar el agua por destilación azeotrópica. El destilado se eliminó hasta que el volumen restante en el matraz fue de aproximadamente 80 ml. Después, a esta mezcla se le añadió gota a gota durante 1,0 h una solución del Intermedio 38A (0,8 g, 2,91 mmol) en clorobenceno (9,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo con eliminación constante del agua durante 2,0 h más. Después de enfriar a temperatura ambiente, el Amberlyst-15 se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío y se cargó directamente en una columna ISCO para la purificación. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 30 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de gel de sílice de 24 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 38B (0,32 g, 1,752 mmol, rendimiento del 60,2 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H); LC-MS: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,94 min, MS (ESI) m/z : 183,0 ($M+H$) $^+$.

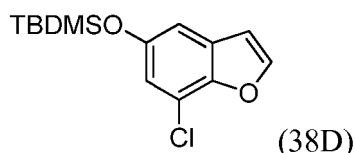
40

Intermedio 38C: 7-clorobenzofuran-5-ol



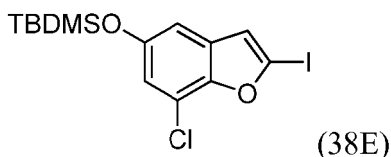
Al Intermedio 38B (0,32 g, 1,752 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,680 g, 1,840 mmol) en diclorometano (4 ml) a -78 °C se les añadió tricloruro de boro 1,0 M en heptano (4,12 ml, 4,12 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 min. Después, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,0 h. Los análisis por HPLC y TLC indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico saturado y hielo, se agitó durante 20 min, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con Na₂S₂O₃ al 10 %, agua y salmuera y 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 12 g que se eluyó con hexanos durante 1 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 38C (0,29 g, 1,720 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color ligeramente pardo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H).

Intermedio 38D: ((7-clorobenzofuran-5-il)oxi)dimetilsilano de *tert*-butilo



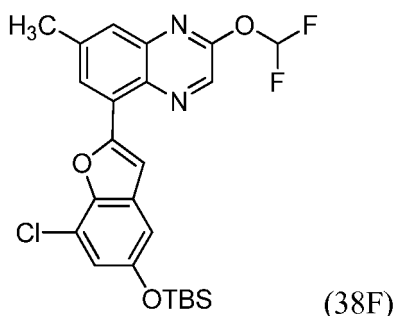
A una solución agitada del Intermedio 38C (0,30 g, 1,780 mmol) en DMF (4,0 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (0,402 g, 2,67 mmol) e imidazol (0,218 g, 3,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Los análisis por HPLC y TLC indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y 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 12 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 15 min del 0 % al 15 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 38D (0,4 g, 1,414 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,22 (s, 6H); LC-MS: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,96 min, MS (ESI) *m/z*: MS no observado (M+H)⁺.

Intermedio 38E: *tert*-butil((7-cloro-2-yodobenzofuran-5-il)oxi)dimetilsilano



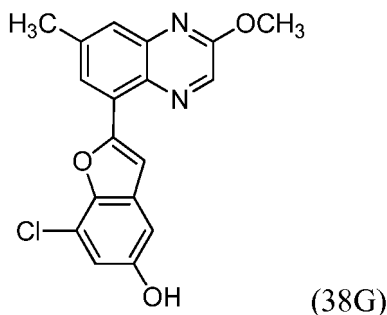
A diisopropilamina (0,302 ml, 2,121 mmol) en THF (4,0 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi 1,6 N en hexanos (1,326 ml, 2,121 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió gota a gota el Intermedio 38D (0,4 g, 1,414 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se añadió gota a gota yodo (0,610 g, 2,404 mmol) en THF (1,0 ml) hasta que persistió el color pardo (aprox. 1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h, y después a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con cloruro de amonio saturado (5,0 ml) y Na₂S₂O₃ al 10 % (5,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, Se obtuvo el Intermedio 38E (0,51 g, 1,148 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite de color ligeramente pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,21 (s, 6H). LCMS; método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,36 min, MS (ESI) *m/z*: MS no deseado observado (M+H)⁺.

Intermedio 38F: 5-((5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-7-clorobenzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina



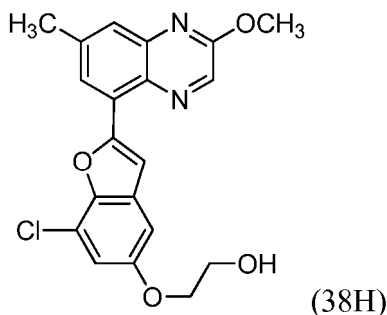
Al Intermedio I-1 (0,311 g, 1,223 mmol), el Intermedio 38E (0,5 g, 1,223 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (0,040 g, 0,049 mmol) se le añadieron tolueno (4,5 ml) y EtOH (1,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 1,070 ml, 2,141 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO para la purificación. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 25 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de gel de sílice de 24 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 38F (0,36 g, 0,733 mmol, rendimiento del 59,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,63 (s, 1H), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J_{HF} = 71,75 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,23 (s, 6H); ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -89,72 (s, 1F); LC-MS; método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,51 min, MS (ESI) m/z; 491,1 y 493,1 (M+H)⁺.

Intermedio 38G: 7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-ol



Al Intermedio 38F (0,36 g, 0,733 mmol) disuelto en THF (3,0 ml) y MeOH (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico 4,3 M en MeOH (0,767 ml, 3,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1,0 N (2,93 ml, 2,93 mmol) y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el Intermedio 38G (0,26 g, 0,687 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. Esto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,43 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,57 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,56 (s, 3H); LC-MS; método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z; 341,0 y 343,0 (M+H)⁺.

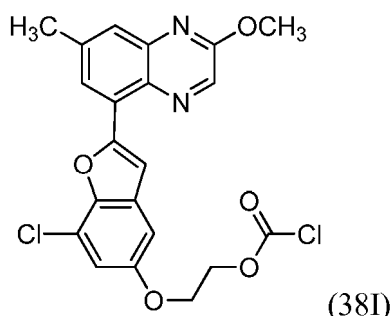
Intermedio 38H: 2-((7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etanol



A una suspensión del Intermedio 38G (145 mg, 0,426 mmol) en DMF (3,0 ml) y THF (2,0 ml) se le añadió carbonato de cesio (277 mg, 0,851 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, se añadió gota a gota acetato de 2-bromoetilo (0,063 ml, 0,574 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 30 min, y después a 65 °C durante 1,5 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (6 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró para dar un sólido de color amarillo en forma del acetato. El acetato en bruto se suspendió en una mezcla de THF (3,0 ml) y MeOH (0,8 ml). A esta suspensión se le añadió NaOH 1,0 N (0,851 ml, 0,851 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión se volvió una solución de color pardo transparente. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron una conversión limpia del éster en el ácido. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,638 ml, 0,638 mmol) diluido en 1,0 ml de agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 10 % al 60 % en hexano durante 10 min usando un cartucho de gel de sílice de 12 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 38H (110 mg, 0,286 mmol, rendimiento del 67,2 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,06 (m, 2 H), 3,78-3,74 (m, 2H), 2,61 (s, 3H); LC-MS: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z: 385,0 y 387,0 (M+H).

Intermedio 381: cloroformiato de 2-[[7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-1-benzofuran-5-il]oxi]etilo

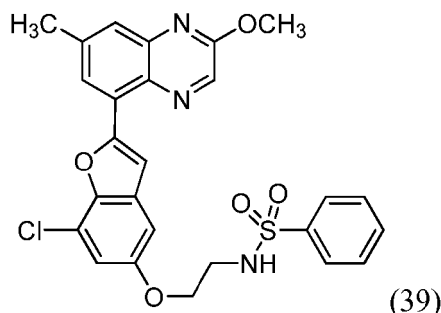


a una solución el Intermedio 38H (100 mg, 0,260 mmol) en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,733 ml, 1,039 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó completamente a alto vacío para dar el Intermedio 381 (116 mg, 0,259 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,30 min, MS (ESI) m/z: 447,1 (M+H)⁺.

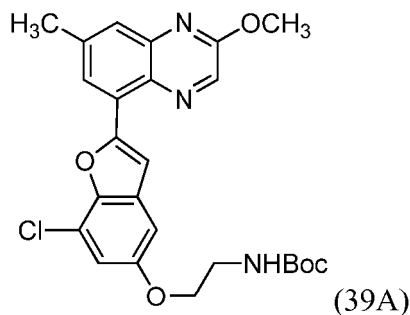
Ejemplo 38:

A una solución de 2-metilpiridin-4-amina (19,34 mg, 0,179 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,062 ml, 0,358 mmol) seguido de la adición del Intermedio 381 (16 mg, 0,036 mmol) en THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El disolvente se eliminó al vacío. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 50-90 % durante 18 minutos, y después una parada de 5 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 38 (10 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,16 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); LC-MS: método H, . TR = 2,16 min, MS (ESI) m/z: 519,2 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 39 N-2-((7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etil)bencenosulfonamida

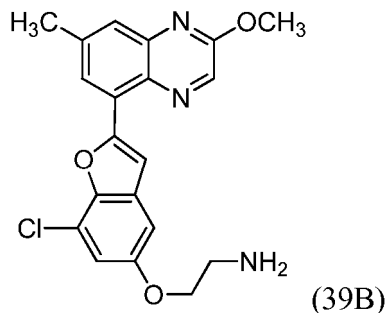


Intermedio 39A: (2-((7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo



Una solución de (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (85 mg, 0,528 mmol) y DIAD (0,123 ml, 0,634 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió gota a gota a una mezcla del Intermedio 38G (72 mg, 0,211 mmol) y trifenilfosfina (163 mg, 0,623 mmol) en THF (2,0 ml) calentada a 70 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 15 min, momento en el que los análisis por HPLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 5 % al 45 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de gel de sílice de 12 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 39A (80 mg, 0,152 mmol, rendimiento del 72,0 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,34 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); LC-MS: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,29 min, MS (ESI) *m/z*: 484,1 (M+H)⁺.

Intermedio 39B: 2-((7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etanamina

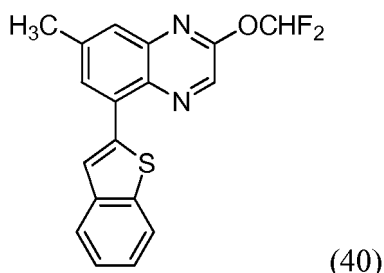


Al Intermedio 39A (80 mg, 0,165 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió 2,6-lutidina (0,077 ml, 0,661 mmol) seguido de TMS-OTf (0,119 ml, 0,661 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El material residual se trató con 1,0 ml de MeOH, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se concentró para dar el Intermedio 39B (60 mg) en forma de un sólido de color amarillo. La muestra en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 39:

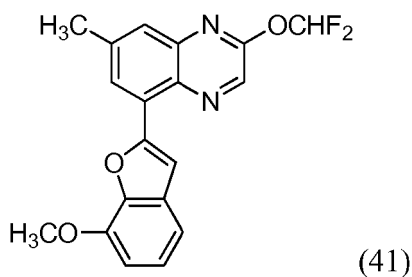
A una suspensión del Intermedio 39B (18 mg, 0,047 mmol) en DMF (1,0 ml) y THF (1,0 ml) se le añadió DIEA (0,066 ml, 0,375 mmol) seguido de cloruro de bencenosulfonilo (8,27 µl, 0,064 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. El disolvente se eliminó y el material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 55-95 % durante 10 minutos, y después una parada de 7 minutos en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir 39 (22,8 mg). ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,51 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,99 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,03 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,42 (c, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H); LC-MS: método H, . TR = 2,66 min, MS (ESI) *m/z*: 524,2 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 40 5-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina



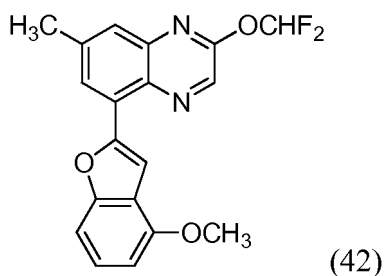
A una solución de benzo[b]tiofen-2-iltributilestanano (35,1 mg, 0,083 mmol) y el Intermedio I-1G (20 mg, 0,069 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió Pd(Ph₃P)₄ (9,59 mg, 8,30 µmol). La mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en un reactor de microondas. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por una HPLC preparativa (método A, B al 65-100 % en 8 min). Las fracciones deseadas se recogieron, se secaron y se liofilizaron para dar 40 (18 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 72,2 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,66 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00-7,46 (m, 5H), 7,45-7,32 (m, 2H), 2,64 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -90,43 (s, 2F). LC-MS: método B, TR = 2,55 min, MS (ESI) m/z: 343,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 99 %.

EJEMPLO 41 2-(difluorometoxi)-5-(7-metoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina

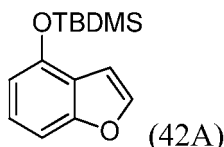


A ácido (7-metoxibenzofuran-2-il)borónico (13,28 mg, 0,069 mmol) y el Intermedio I-1G se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (6,78 mg, 8,30 µmol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con argón. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico 2 M (0,069 ml, 0,138 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexano durante 15 min. La fracción deseada se recogió, se secó y se purificó por HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 10 min) para dar el Ejemplo 41 (8 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 31,5 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,66 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91-7,47 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) -90,12 (s, 2F). LC-MS: método B, TR = 2,53 min, MS (ESI) m/z: 357,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 98 %.

EJEMPLO 42 2-(difluorometoxi)-5-(4-metoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina

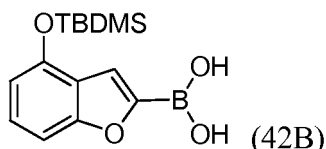


Intermedio 42A: (benzofuran-4-iloxi)(terc-butil)dimetilsilano



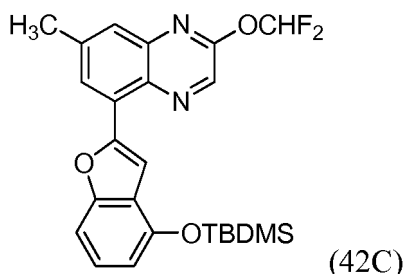
A una solución de benzofuran-4-ol (200 mg, 1,491 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (337 mg, 2,237 mmol) e imidazol (203 mg, 2,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-50 %/Hex, y la fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 42A (270 mg, 1,087 mmol, rendimiento del 72,9 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,72-6,60 (m, 1H), 1,06 (s, 10H), 0,31-0,18 (m, 6H). LC-MS: método B, TR = 2,55 min, MS (ESI) m/z : 249 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 42B: ácido 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzofuran-2-ilborónico



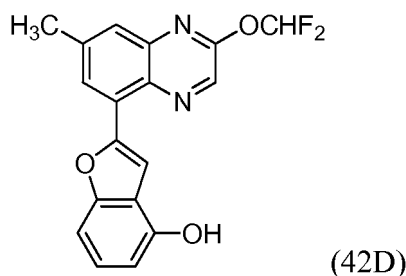
A una solución del Intermedio 42A (270 mg, 1,087 mmol) en THF (4 ml) se le añadió *n*-BuLi (0,815 ml, 1,304 mmol) a -78 °C. Después de 30 min de agitación, se añadió borato de trimetilo (0,243 ml, 2,174 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió HCl (5,43 ml, 5,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 %/Hex. La fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 42B (190 mg, 0,650 mmol, rendimiento del 59,8 %). LC-MS: método C, TR = 2,35 min, MS (ESI) m/z : 293 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 42C: 5-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina



Al Intermedio I-1 (50 mg, 0,173 mmol) y el Intermedio 42B (60,7 mg, 0,208 mmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (16,95 mg, 0,021 mmol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con argón. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico (0,173 ml, 2 M, 0,346 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujeó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc (3 x) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 42C (79 mg, 0,173 mmol, rendimiento del 100 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,66 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88-7,47 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 6,3; 2,3 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,12-1,09 (m, 9H), 0,29 (s, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -90,43 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,68 min.

Intermedio 42D: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-4-ol

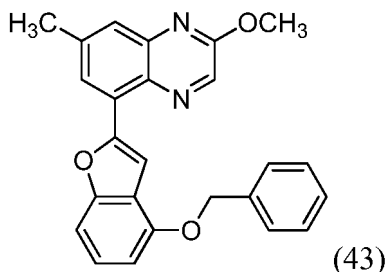


A una solución del Intermedio 42C (76 mg, 0,166 mmol) en MeOH (1 ml) y THF se le añadió HCl (0,277 ml, 12 M, 3,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ saturado, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. Se obtuvo el Intermedio 42D (50 mg, 0,142 mmol, rendimiento del 85 %) y se usó para la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,65 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87-7,47 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,72-6,65 (m, 1H), 2,66 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) -90,12 (s, 2F). LC-MS: método B, TR = 4,44 min, MS (ESI) *m/z*: 343,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 42:

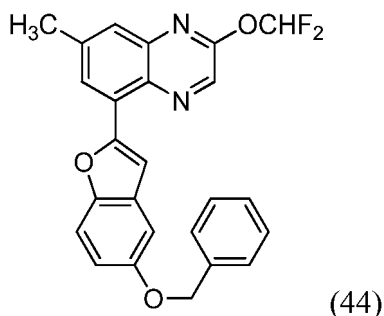
A una solución del Intermedio 42D (10 mg, 0,029 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadieron CS₂CO₃ (28,6 mg, 0,088 mmol) y MeI (1,827 µl, 0,029 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con 1 ml de DMSO y 1 ml de acetonitrilo, se filtró y se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 65-100 % en 8 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 42 (5,6 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 52,7 %). ¹H RMN (cloroformo-d, 400 MHz): δ = 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,46-7,86 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,65 ppm (s, 3H). ¹⁹F RMN (cloroformo-d, 400 MHz) -90,12 (s, 2F). LC-MS: método B, TR = 4,56 min, MS (ESI) *m/z*: 357,1 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 98 %.

EJEMPLO 43 5-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina

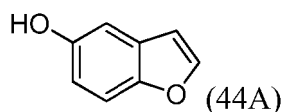


A una solución del Intermedio 42D (10 mg, 0,029 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadieron CS₂CO₃ (28,6 mg, 0,088 mmol) y bromuro de bencilo (3,47 µl, 0,029 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con 1,0 ml de MeOH y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La mezcla se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 65-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar 43 (2,5 mg, 5,86 µmol, rendimiento del 20,07 %). ¹H RMN (cloroformo-d, 400 MHz): δ = 8,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 6,72-6,80 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,63 ppm (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 3,25 min, MS (ESI) *m/z*: 397,1 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 93,0 %.

EJEMPLO 44 5-(5-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina



Intermedio 44A: benzofuran-5-ol



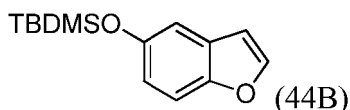
5

A una solución enfriada con hielo de 5-metoxibenzofurano (0,71 g, 4,79 mmol) en diclorometano (8,0 ml) se le añadió tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (4,79 ml, 4,79 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,0 h. El análisis por HPLC indicó que aún quedaba aprox. 30-40 % de material de partida. Después, se añadió otra porción de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (4,79 ml, 4,79 mmol) y la mezcla se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante una hora. El análisis por HPLC indicó la conversión completa del material de partida. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se agitó durante 15 min, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 44A (0,33 g, 2,460 mmol, rendimiento del 51,3 %) en forma de un aceite de color ligeramente pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,60 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,8; 2,8 Hz, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 4,78 (s, 1H); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,32 min, MS (ESI) *m/z*: no (M+H)⁺.

10

15

Intermedio 44B: (benzofuran-5-iloxi)(*tert*-butil)dimetilsilano



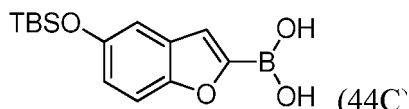
20

A una solución agitada del Intermedio 44A (0,33 g, 2,460 mmol) en DMF (8,0 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (0,519 g, 3,44 mmol) e imidazol (0,285 g, 4,18 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2,0 h. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica 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 cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 24 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 20 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 44B (0,48 g, 1,932 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite transparente. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,60 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,7; 2,3 Hz, 1H), 6,70-6,69 (m, 1H), 1,03 (s, 9H), 0,23 (s, 6H); LC-MS: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,19 min, MS (ESI) *m/z*: 249 (M+H)⁺.

25

30

Intermedio 44C: ácido 5-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzofuran-2-ilborónico



35

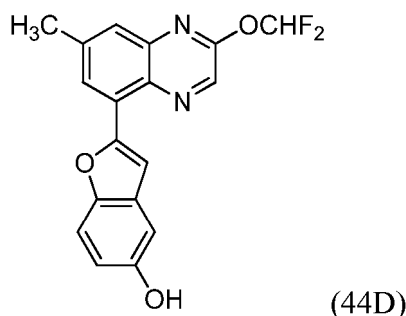
Al Intermedio 44B (0,48 g, 1,932 mmol) en THF (7,0 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi 1,6 N en hexanos (1,993 ml, 3,19 mmol) gota a gota. La solución se volvió de color pardo. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, seguido de la adición de borato de triisopropilo (1,346 ml, 5,80 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min y el baño de refrigeración se retiró para dejar que se calentara a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se diluyó con EtOAc y se inactivó con 20 ml de HCl 0,5 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la capa orgánica se recogió, 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 cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 12 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 12 min de EtOAc del 0 % al 60 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el Intermedio 44C (0,416 g, 1,424 mmol, rendimiento del 73,7 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 1,03 (s, 9H), 0,22 (s, 6H); LC-MS: Método A, B del 0 al 100 %. TR = 2,30 min, MS (ESI) *m/z*: 293,1 (M+H)⁺.

40

45

Intermedio 44D: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-ol

50



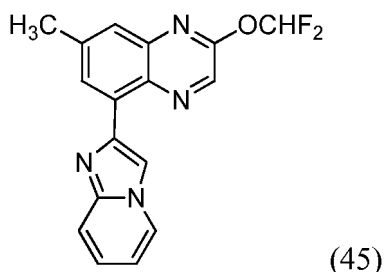
Una mezcla del Intermedio I-1G (324 mg, 1,122 mmol), el Intermedio 44C (410 mg, 1,403 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (36,7 mg, 0,045 mmol) en tolueno (6 ml) y EtOH (2,000 ml) se desgasificó con argón durante 2,0 min. A esta solución se le añadió carbonato sódico (2,0 M, 0,982 ml, 1,964 mmol). Después, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo que solidificó cuando se trató con MeOH. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Al producto en bruto obtenido anteriormente (0,55 g, 1,205 mmol) en MeOH (4,0 ml) y THF (4,00 ml) se le añadió HCl 12 N (1,004 ml, 12,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por TLC indicó que quedaba aprox. 40 % de material de partida. Se añadió otra porción de HCl 12 N (1,004 ml, 12,05 mmol). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El análisis por TLC indicó una reacción limpia. El metanol se eliminó al vacío, y el material en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo/THF y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 12 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 10 min de EtOAc del 0 % al 60 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 44D (0,423 g, 1,236 mmol, rendimiento del 103 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,89 (t, J_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,9; 1,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-d₆) δ -87,80 (s, 2F); LC-MS: Método A, B del 0 al 100 %. TR = 2,30 min, MS (ESI) m/z: 343,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 44:

A una solución del Intermedio 44D (20 mg, 0,058 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadieron CS₂CO₃ (57,1 mg, 0,175 mmol) y (bromometil)benceno (100 mg, 0,584 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con 1 ml de DMSO y 1 ml de acetonitrilo y se filtró. El filtrado se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 65-100 % en 8 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 44 (17 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 63,9 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,63 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66-7,34 (m, 8H), 7,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,64 (s, 3H). ¹⁹F RMN (cloroformo-d, 400 MHz): -90,12 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,84 min, MS (ESI) m/z: 433,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 100 %.

EJEMPLO 45 2-(difluorometoxi)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-metilquinoxalina

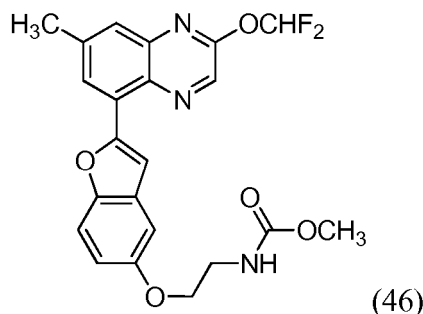


A 2-bromoimidazo[1,2-a]piridina (17,58 mg, 0,089 mmol) y el Intermedio I-1 (20 mg, 0,059 mmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (5,83 mg, 7,14 μmol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con argón. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico (0,059 ml, 2 M, 0,119 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujeó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC

preparativa (método A, B al 30-100 % en 10 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 45 (6,5 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 32,1 %). ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,90 (s a, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,31 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -90,60 (s a, 2F).

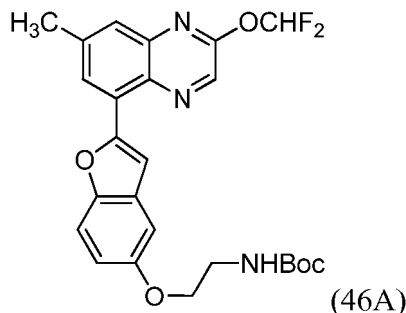
5 LC-MS: método C, TR = 1,66 min, MS (ESI) m/z : 327,0 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 99 %.

EJEMPLO 46 2-(2-(2-(Difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)etilcarbamato de metilo



10

Intermedio 46A: 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo

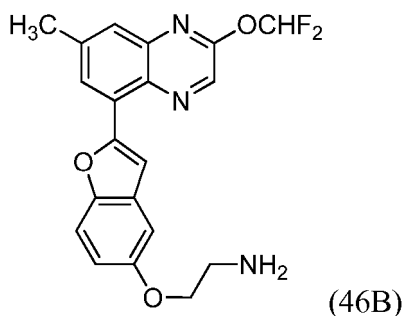


15 A una solución de trifenilfosfina (53,6 mg, 0,205 mmol) en THF (1,0 ml) a 0 °C, se le añadió DIAD (0,040 ml, 0,205 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución del Intermedio 44D (35 mg, 0,102 mmol) y (2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo (33,0 mg, 0,205 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 30 min, y después se calentó a 55 °C durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el material en bruto se disolvió en DMSO/acetonitrilo (1,5 ml/1,5 ml) y se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 10 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 46A (18 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 36,3 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. ^1H RMN (cloroformo- d , 400 MHz): δ = 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,40-7,91 (m, 3H), 7,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,90-7,03 (m, 1H), 5,05 (s a, 1H), 4,02-4,20 (m, 2H), 3,59 (s a, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,48 ppm (s, 9H). ^{19}F RMN (cloroformo- d , 376 MHz): δ = -90,15 ppm (s, 2F). LC-MS: método B, TR = 2,58 min, MS (ESI) m/z : 486,1 (M+H) $^+$.

20

25

Intermedio 46B: 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)etanamina



30

A una solución del Intermedio 46A (13 mg, 0,027 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,206 ml, 2,68 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó. El material residual se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 10 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 46B (8 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 75 %). ^1H RMN (acetonitrilo- d_3 , 400 MHz): δ = 8,71 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,49-7,89 (m, 3H), 7,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 4,9 Hz,

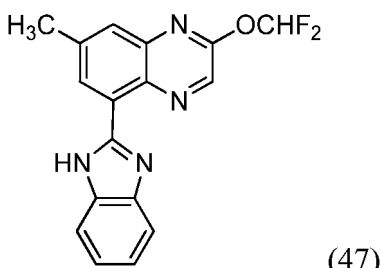
35

2H), 2,65 ppm (s, 3H). ^{19}F RMN (acetonitrilo- d_3 , 376 MHz): δ = -76,15 (s a, 3F), -90,48 ppm (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,02 min, MS (ESI) m/z : 386,0 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 98 %.

Ejemplo 46:

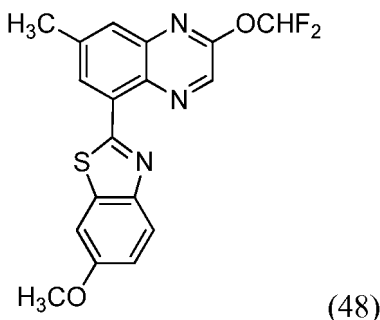
A una suspensión del Intermedio 46B (6,5 mg, 0,013 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió Et_3N (9,07 μl , 0,065 mmol) seguido de cloroformiato de metilo (2,016 μl , 0,026 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó y el material residual se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 8 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 46 (4,0 mg, 8,75 μmol , rendimiento del 67,2 %). ^1H RMN (acetonitrilo- d_3 , 400 MHz): δ = 8,71 (s, 1H), 8,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44-7,91 (m, 3H), 7,23 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,50 (c, J = 5,7 Hz, 2H), 2,64 ppm (s, 3H). ^{19}F RMN (acetonitrilo- d_3 , 376 MHz): δ = -90,47 ppm (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,42 min, MS (ESI) m/z : 444,1 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 98 %.

EJEMPLO 47 5-(1 H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina



A 2-cloro-1H-benzo[d]imidazol (10,89 mg, 0,071 mmol) y el Intermedio I-1 (20 mg, 0,059 mmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (5,83 mg, 7,14 μmol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con argón. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico (0,045 ml, 2 M, 0,089 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujeó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 120 °C durante 30 min, y después a 140 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 20-100 % en 8 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 47 (10 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 50,5 %). ^1H RMN (acetonitrilo- d_3 , 400 MHz): δ = 8,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,79 (s a, 1H), 7,46-7,93 (m, 6H), 2,66 ppm (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -90,69 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 1,71 min, MS (ESI) m/z : 327,1 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 98 %.

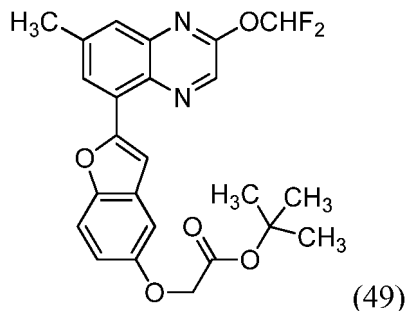
EJEMPLO 48 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol



A 2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol (14,26 mg, 0,071 mmol) y el Intermedio I-1 (20 mg, 0,059 mmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (5,83 mg, 7,14 μmol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con argón. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico (0,045 ml, 2 M, 0,089 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujeó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 65-100 % en 8 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 48 (12,5 mg, 0,033 mmol, rendimiento

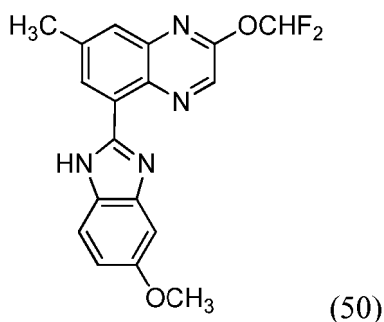
del 55,1 %). ^1H RMN (acetonitrilo- d_3 , 400 MHz): δ = 8,70-8,83 (m, 2H), 7,95-8,04 (m, 1H), 7,48-7,90 (m, 3H), 7,12-7,21 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,69 ppm (s, 3H). ^{19}F RMN (acetonitrilo- d_3 , 400 MHz): δ = -90,12 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,50 min, MS (ESI) m/z : 374,0 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 98 %.

5 EJEMPLO 49 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)acetato de *tert*-butilo



10 A una solución del Intermedio 44D (20 mg, 0,058 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (57,1 mg, 0,175 mmol) y 2-bromoacetato de *tert*-butilo (57,0 mg, 0,292 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con 1 ml de DMSO y 1 ml de acetonitrilo y se filtró. El filtrado se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 65-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 49 (20 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 73,5 %). ^1H RMN (cloroformo- d , 400 MHz): δ = 8,64 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,42-7,86 (m, 3H), 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,50-1,56 ppm (m, 9H). ^{19}F RMN (cloroformo- d , 376 MHz): δ = -90,15 ppm (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,61 min, MS (ESI) m/z : 457,1 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 100 %.

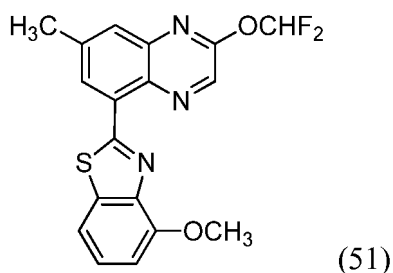
20 EJEMPLO 50 2-(difluorometoxi)-5-(5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-metilquinoxalina



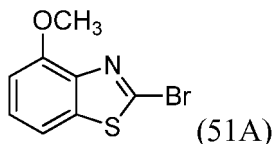
25 A 2-cloro-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol (13,04 mg, 0,071 mmol) y el Intermedio I-1 (20 mg, 0,059 mmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (5,83 mg, 7,14 μmol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con argón. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico (0,059 ml, 2 M, 0,119 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La

30 capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 8 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 50 (6 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 27,5 %). ^1H RMN (acetonitrilo- d_3 , 400 MHz): δ = 8,77 (s a, 2H), 7,70 (s, 3H), 7,27-7,39 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,65 ppm (s, 3H). ^{19}F RMN (acetonitrilo- d_3 , 376 MHz): δ = -76,64 (s a, 3F), -90,69 ppm (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 1,78 min, MS (ESI) m/z : 357,0 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 98 %

EJEMPLO 51 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metoxibenzo[d]tiazol



Intermedio 51A: 2-bromo-4-metoxibenzo[d]tiazol



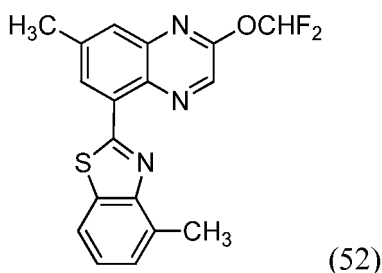
5

A una suspensión de 4-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (2,5 g, 13,87 mmol) y p-TSA monohidrato (7,92 g, 41,6 mmol) en acetonitrilo (80 ml) a 10 °C (enfriada con agua enfriada con hielo) se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (1,914 g, 27,7 mmol) y bromuro potásico (4,13 g, 34,7 mmol) en agua (5 ml) durante un periodo de 25 min. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 10 min, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2,0 h. El análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadieron bicarbonato sódico (pH a 9,0), agua y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua, Na₂S₂O₃ saturado, agua y salmuera y 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 120 g que se eluyó con hexanos durante 4 min, y después un gradiente de 18 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 51A (2,51 g, 10,28 mmol, rendimiento del 74,1 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,40-7,37 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 6,3; 2,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 1,79 min, MS (ESI) m/z: 244,0 y 246,0 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 51

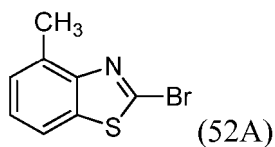
Al Intermedio 51A (10 mg, 0,041 mmol) y el Intermedio I-1 (20,66 mg, 0,061 mmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (4,01 mg, 4,92 μmol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con argón. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico (0,031 ml, 2 M, 0,061 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujeó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 8 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 51 (2,5 mg, 6,43 μmol, rendimiento del 15,69 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,93 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,47-7,86 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -89,62 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,45 min, MS (ESI) m/z: 374,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 97 %.

EJEMPLO 52 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol



40

Intermedio 52A: 2-bromo-4-metilbenzo[d]tiazol

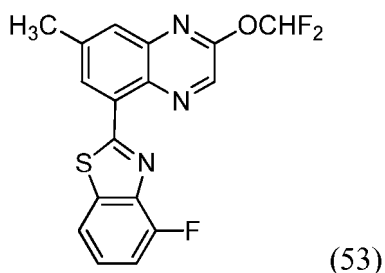


A una suspensión de color blanco de 4-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (0,5 g, 3,04 mmol) y p-TSA monohidrato (1,737 g, 9,13 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 10 °C (enfriada con agua enfriada con hielo) se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (0,420 g, 6,09 mmol) y bromuro potásico (0,906 g, 7,61 mmol) en agua (5 ml) durante un periodo de 25 min. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 10 min, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,0 h. A la mezcla de reacción se le añadieron bicarbonato sódico (pH a 9,0), agua y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua, Na₂S₂O₃ saturado, agua y salmuera y 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 una columna ISCO de 40 g que se eluyó con hexanos durante 2 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 52A (640 mg, 2,81 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,62 (td, J = 0,69, 7,71 Hz, 1H), 7,21-7,34 (m, 3H), 2,71 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,11 min, MS (ESI) m/z: 227,0 y 229,0 (M+H)⁺.

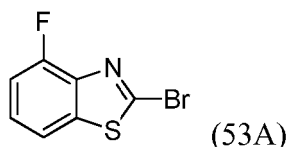
Ejemplo 52:

Al Intermedio 52A (17 mg, 0,074 mmol) y el Intermedio I-1 (30 mg, 0,089 mmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (7,29 mg, 8,92 μmol). El matraz se desgaseificó y se lavó abundantemente con argón. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico (0,056 ml, 2 M, 0,112 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujeó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 65-100 % en 8 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 52 (11,5 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 41,5 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,86 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,47-7,90 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). ¹⁹F RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ -90,12 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,68 min, MS (ESI) m/z: 358,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 98 %.

EJEMPLO 53 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol



Intermedio 53A: 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol



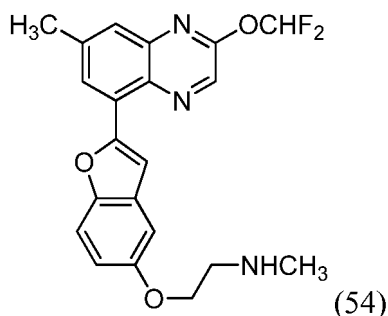
A una suspensión de 4-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina (0,52 g, 3,09 mmol) y p-TSA monohidrato (1,764 g, 9,28 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 10 °C (enfriada con agua enfriada con hielo) se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (0,427 g, 6,18 mmol) y bromuro potásico (0,920 g, 7,73 mmol) en agua (5 ml) durante un periodo de 25 min. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 10 min, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,0 h. A la mezcla de reacción se añadieron bicarbonato sódico (pH a 9,0), agua y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua, Na₂S₂O₃ saturado, agua y salmuera y 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 una columna ISCO de 40 g que se eluyó con hexanos durante 2 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 53A (640 mg, 2,76 mmol,

rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,59 (dd, J = 0,76, 8,08 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 4,55; 8,08 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 1,01, 8,08, 10,11 Hz, 1H). LC-MS: método C, TR = 1,84 min, MS (ESI) m/z : 231,9 y 233,9 ($M+H$) $^+$.

5 Ejemplo 53:

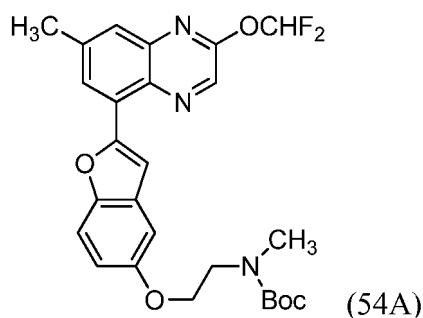
Al Intermedio 53A (17,26 mg, 0,074 mmol) y el Intermedio I-1 (30 mg, 0,089 mmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (7,29 mg, 8,92 μmol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con argón. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico (0,056 ml, 2 M, 0,112 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujeó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 53 (15,0 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 53,0 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,92 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 0,88; 1,89 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,88; 7,96 Hz, 1H), 7,48-7,87 (m, 1H), 7,39 (dt, J = 4,67; 8,02 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 1,01, 7,96, 10,48 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H). ^{19}F RMN (400 MHz, cloroformo- d) -90,12 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,53 min, MS (ESI) m/z : 362,0 ($M+H$) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 96 %.

EJEMPLO 54 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)-N-metiletanamina



25

Intermedio 54A: 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)etil(metil)carbamato de *tert*-butilo



Una solución de (2-hidroxietil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (41,0 mg, 0,234 mmol) y DIAD (0,057 ml, 0,292 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió a una mezcla del Intermedio 44D (20 mg, 0,058 mmol) y trifenilfosfina (30,7 mg, 0,117 mmol) en THF (2 ml) a 80 °C usando una bomba de jeringa durante 4 h. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó, y el material residual se disolvió en 1 ml de DMF. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 65-85 % durante 10 min, y después una parada de 8 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Intermedio 54A (14,8 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 47,2 %). ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,61 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,38 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49-7,83 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,48 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,48; 8,80 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 5,50 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 5,23 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,69 min, MS (ESI) m/z : 500,2 ($M+H$) $^+$.

40

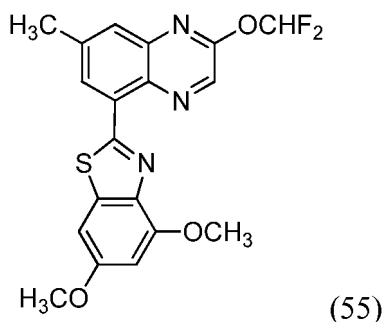
Ejemplo 54:

A una solución del Intermedio 54A (9 mg, 0,018 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó y la muestra en bruto se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para

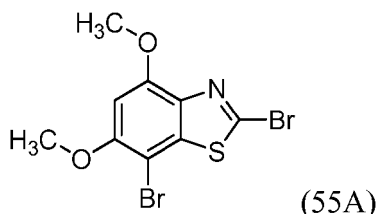
45

eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 54 (7 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 74,9 %). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,68 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56-7,97 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 2,65$; 8,97 Hz, 1H), 4,28-4,38 (m, 2H), 3,45-3,58 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol- d_3) δ -76,92 (s a, 3F), -95,23--88,19 (m, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,02 min, MS (ESI) m/z : 400,0 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 99 %

EJEMPLO 55 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,6-dimetoxibenzo[d]tiazol

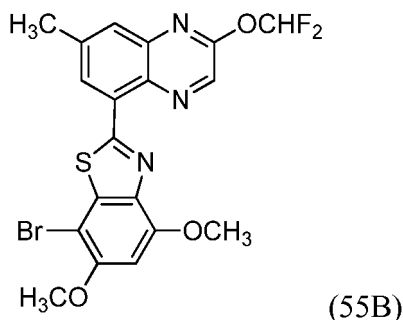


Intermedio 55A: 2,7-dibromo-4,6-dimetoxibenzo[d]tiazol



A una mezcla de 4,6-dimetoxibenzo[d]tiazol-2-amina (0,5 g, 2,378 mmol) y p-TSA monohidrato (1,357 g, 7,13 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 10 °C (enfriada con agua enfriada con hielo) se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (0,328 g, 4,76 mmol) y bromuro potásico (0,707 g, 5,95 mmol) en agua (5 ml) durante un periodo de 25 min. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 10 min, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,0 h. La mezcla se convirtió en una solución de color pardo transparente. A la mezcla de reacción se le añadieron bicarbonato sódico (pH a 9,0), agua y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado, agua y salmuera y 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 una columna ISCO de 40 g que se eluyó con hexanos durante 2 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 55A (110 mg, rendimiento del 13 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 6,60 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,98 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,18 min, MS (ESI) m/z : 351 353 y 355 (M+H) $^+$.

Intermedio 55B: 7-bromo-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,6-dimetoxibenzo[d]tiazol



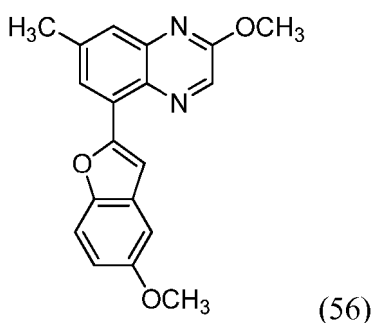
Al Intermedio 55A (26 mg, 0,074 mmol) y el Intermedio I-1 (30 mg, 0,088 mmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (4,81 mg, 5,89 μmol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con argón. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico (0,055 ml, 2 M, 0,110 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 70-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después

se liofilizaron para dar el Intermedio 55B (8 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 22,07 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,85 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 0,88; 1,90 Hz, 1H), 7,47-7,89 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). ^{19}F RMN (400 MHz, cloroformo-d) -90,12 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,56 min, MS (ESI) m/z : 481,9 y 484,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

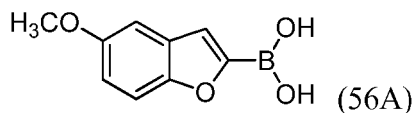
Ejemplo 55:

A una solución del Intermedio 55B (6 mg, 0,012 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadieron Pd/C (5 mg) y TEA (10,40 μ l, 0,075 mmol) y la mezcla se agitó en un globo de hidrógeno a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 45-90 % durante 10 min, y después una parada de 10 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 55 (0,2 mg, 0,496 μ mol, rendimiento del 3,99 %). ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,76 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,77 (d, J = 0,83 Hz, 1H), 7,48-7,85 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,59 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,89 (s, 3H). LC-MS: método C. TR = 2,46 min. MS (ESI) m/z : 404 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 100 %.

EJEMPLO 56 2-metoxi-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina



Intermedio 56A: ácido 5-metoxibenzofuran-2-ilborónico

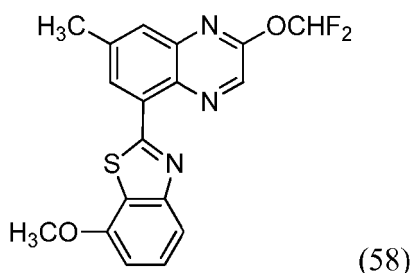


A 5-metoxibenzofurano (188 mg, 1,269 mmol) en THF (4,0 ml) a -78°C se le añadió gota a gota n-BuLi 1,6 N en hexanos (1,190 ml, 1,903 mmol). La solución se volvió de color ligeramente amarillo. La mezcla se agitó a -78°C durante 20 min, seguido de la adición de borato de triisopropilo (0,737 ml, 3,17 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y el baño de refrigeración se retiró para dejar que se calentara a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se diluyó con EtOAc y se inactivó con 3,0 ml de HCl 1,0 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 25 min, la capa orgánica se recogió, 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 cloroformo con una gota de MeOH y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 4 g que se eluyó con hexanos durante 2 min, después un gradiente de 10 min de EtOAc del 0 % al 60 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el Intermedio 56A (170 mg, 0,886 mmol, rendimiento del 69,8 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,41 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,9; 2,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H); *LC-MS*: método A, TR = 1,45 min, MS (ESI) m/z : 149,0 (M-B(OH) $_2$) $^{+}$.

Ejemplo 56:

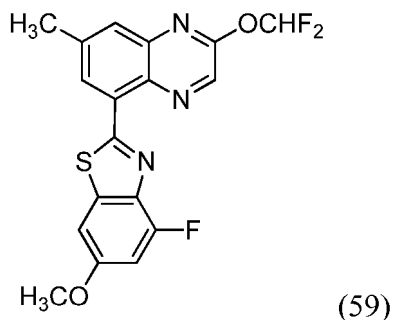
Al Intermedio I-9A (20 mg, 0,079 mmol) y el Intermedio 56A (20,48 mg, 0,107 mmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,250 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (5,16 mg, 6,32 μ mol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con argón. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico (0,079 ml, 2 M, 0,158 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujeó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 55-90 % durante 10 min, y después una parada de 10 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 56 (13,7 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 54,1 %). ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,47 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,93 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,83 Hz, 1H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 9,08 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,48 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 2,48; 8,80 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,63 min, MS (ESI) *m/z*: 321 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 58 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metoxibenzo[d]tiazol

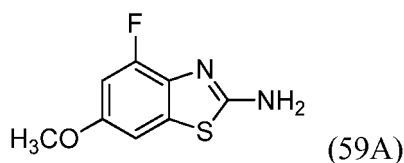


Al Intermedio 15F (15 mg, 0,075 mmol) y el Intermedio I-1 (30,3 mg, 0,090 mmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (7,36 mg, 9,02 μ mol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con argón. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico (0,056 ml, 2 M, 0,113 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 65-100 % en 8 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 58 (10,5 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 37,1 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,84 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,81-7,83 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 0,63; 8,21 Hz, 1H), 7,45-7,87 (m, 2H), 6,88 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). ^{19}F RMN (400 MHz, cloroformo-d) -90,12 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,50 min, MS (ESI) m/z : 374,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 99 %.

EJEMPLO 59 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol

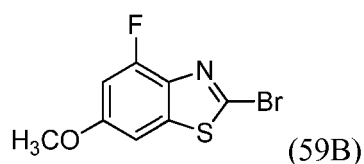


Intermedio 59A: 4-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina



A 2-fluoro-4-metoxianilina (636 mg, 4,51 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se le añadió tiocianato de amonio (515 mg, 6,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se enfrió con agua corriente y se añadió tribromuro de benciltrimetilamonio (1757 mg, 4,51 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) gota a gota (10 min). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se recogió, 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 cloroformo/una pequeña cantidad de MeOH y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 40 g que se eluyó con EtOAc al 5 % en hexanos durante 3 min, después un gradiente de 12 min de EtOAc del 5 % al 75 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 59A (0,65 g, 3,28 mmol, rendimiento del 72,8 %) en forma de un sólido pálido. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,75 (s a, 2H), 6,55 (dd, J = 12,1; 2,2 Hz, 1H), 3,74-3,72 (m, 3H); ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO-d₆) δ -124,96 (s, 1F); LC-MS: método A, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z : 199,0 (M+H).

Intermedio 59B: 2-bromo-4-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol

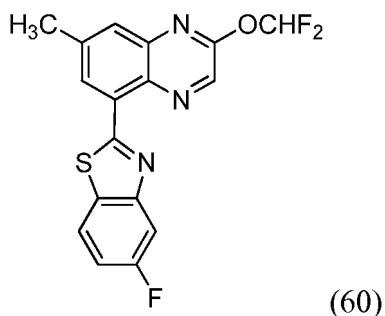


A una suspensión del Intermedio 59A (0,32 g, 1,614 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió p-TSA monohidrato (0,983 g, 5,17 mmol). la sal formada se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y a 10 °C (enfriada con agua enfriada con hielo) durante 5 min, seguido de la adición gota a gota de una solución de nitrito sódico (0,223 g, 3,23 mmol) y bromuro potásico (0,480 g, 4,04 mmol) en agua (5 ml) durante un periodo de 2 min. La mezcla de reacción se agitó de 10 °C a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica 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 cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 12 g que se eluyó con hexanos durante 2 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 59B (0,15 g, 0,572 mmol, rendimiento del 35,5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,07 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 11,6; 2,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, cloroformo-d) δ -119,63 (s, 1F); LC-MS: método A, TR = 1,87 min, MS (ESI) m/z: 262,0 y 264,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 59:

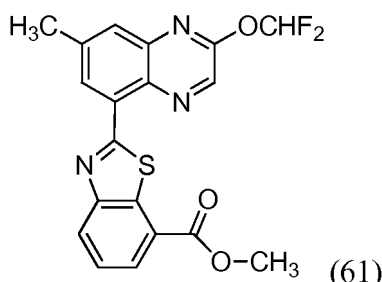
Al Intermedio 59B (15 mg, 0,057 mmol) y el Intermedio I-1 (23,08 mg, 0,069 mmol) se le añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (5,61 mg, 6,87 μmol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con argón. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico (0,043 ml, 2 M, 0,086 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujeó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 120 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 60-100 % en 8 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 59 (8,5 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 37,9 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,86 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,81 (d, J = 0,76 Hz, 1H), 7,45-7,97 (m, 1H), 7,22 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 2,15; 11,75 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -90,22 (s, 2F), -121,48 (s a, 1F). LC-MS: método C, TR = 2,53 min, MS (ESI) m/z: 391,9 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 100 %.

EJEMPLO 60 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol



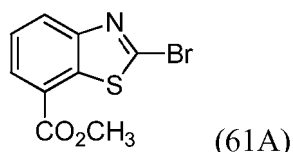
A 2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol (15 mg, 0,080 mmol) y el Intermedio I-1 (32,2 mg, 0,096 mmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (7,83 mg, 9,59 μmol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con Ar. Finalmente, se añadió gota a gota carbonato sódico (2 M, 0,12 ml, 0,24 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se burbujeó con argón durante 5 min, y después se puso en el reactor de microondas a 120 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 60-100 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 60 (18,8 mg, 0,052 mmol, rendimiento del 65,1 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,75 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 4,81; 8,94 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 2,48; 8,53 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73-8,04 (m, 1H), 7,44 (dt, J = 2,75; 9,08 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H). LC-MS: método C, a = 2,54 min, MS (ESI) m/z: 361,9 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 100 %.

EJEMPLO 61 2-(2-(Difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo



5

Intermedio 61A: 2-bromobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo



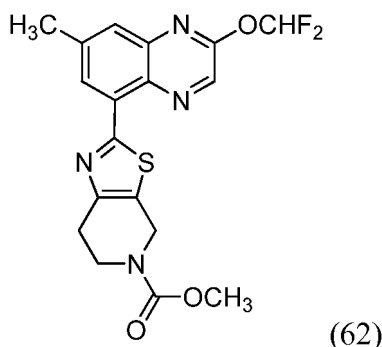
10 Se añadió nitrito de *tert*-butilo (1,111 ml, 8,40 mmol) a bromuro de cobre (II) (1,770 g, 7,92 mmol) en acetonitrilo seco (15 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una suspensión de 2-aminobenzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,80 mmol) en acetonitrilo seco (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se calentó a 50 °C durante 45 min. El acetonitrilo se eliminó al vacío, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2 x), bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 61A (1,2 g, 4,41 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,19 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,7; 1,1 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H); LC-MS: método A, TR = 2,02 min, MS (ESI) *m/z*: 272,0, 274,0 (M+H)⁺.

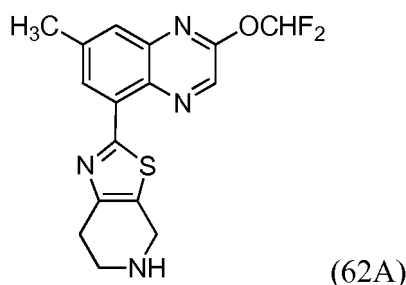
20

Ejemplo 61:

Al Intermedio I-1 (30 mg, 0,089 mmol), el Intermedio 61A (31,6 mg, 0,116 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (5,83 mg, 7,14 μmol) se les añadieron tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla se soncó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,098 ml, 2 M, 0,196 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. Las capas orgánicas se recogieron y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 55-95 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 61 (2,9 mg, 7,08 μmol, 7,93 %). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,73 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 1,65 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 0,83; 7,98 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 0,83; 7,43 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,52-7,82 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,41 min, MS (ESI) *m/z*: 402,10 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 98 %

35

EJEMPLO 62 2-(2-(Difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4H)-carboxilato de metilo40 Intermedio 62A: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridina

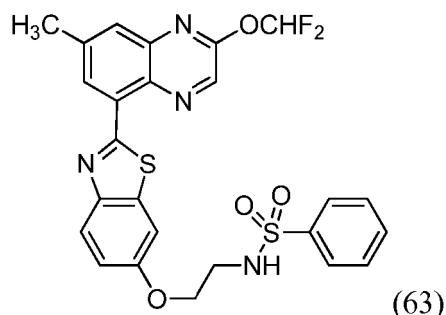


Al Ejemplo 11 (19 mg, 0,042 mmol) se le añadió HCl 4,0 N en dioxano (1059 μ l, 4,24 mmol). La mezcla se dejó envejecer a temperatura ambiente durante 2,0 h. El disolvente se eliminó y el producto se liofilizó durante una noche para dar el Intermedio 62A (14 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 81 %). ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (t, J_{HF} = 71,53 Hz, 1H), 4,56 (s a, 2H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 2H), 2,66 (s, 3H); ^{19}F RMN (471 MHz, metanol- d_4) δ -90,23 (s, 2F); LC-MS: método A, TR = 1,70 min, MS (ESI) m/z : 349,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 62:

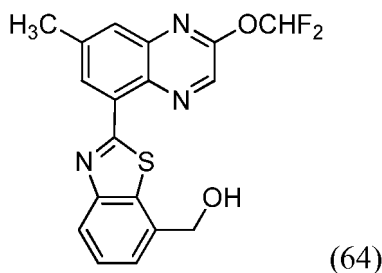
A una solución del Intermedio 62A (9 mg, 0,026 mmol) y DIEA (0,023 ml, 0,129 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución de cloroformiato de metilo (4,00 μ l, 0,052 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. El material en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 60-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 62 (8 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 68,6 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40-7,97 (m, 1H), 4,82 (s a, 2H), 3,88 (s a, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,05 (s a, 2H), 2,64 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo- d) δ -90,20 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,43 min, MS (ESI) m/z : 406,9 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 92 %.

EJEMPLO 63 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida

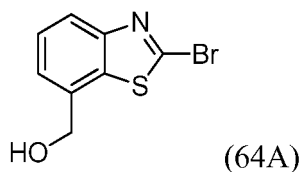


A una solución del Intermedio I-4 (12 mg, 0,027 mmol) y DIEA (23,88 μ l, 0,137 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió una solución de cloruro de bencenosulfonilo (9,66 mg, 0,055 mmol) en 0,2 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 63 (10 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 64,7 %). ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,90-8,58 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90-7,50 (m, 7H), 7,05 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 5,97 (s a, 1H), 4,06 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,33 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -90,50 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,39 min, MS (ESI) m/z : 543,0 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 96 %.

EJEMPLO 64 (2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)metanol



Intermedio 64A: (2-bromobenzo[d]tiazol-7-il)metanol

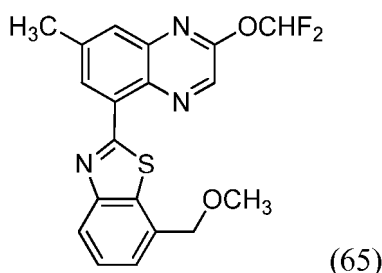


A una solución del Intermedio 61A (0,53 g, 1,948 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió Super-H 1,0 M en THF (4,28 ml, 4,28 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,0 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con cloruro de amonio saturado a 0 °C y después con unas gotas de HCl 1,0 N. La capa orgánica 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 cloroformo y se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 18 min de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 64A (380 mg, 1,557 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,80 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,71 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H). LC-MS: método C, TR = 1,58 min, MS (ESI) *m/z*: 243 y 245 (M+H)⁺.

Ejemplo 64:

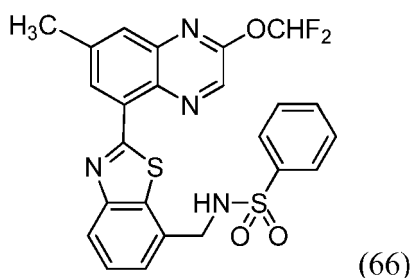
Al Intermedio I-1 (106 mg, 0,315 mmol), el Intermedio 64A (100 mg, 0,410 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (20,59 mg, 0,025 mmol) se les añadieron tolueno (7,5 ml) y EtOH (2,500 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,315 ml, 2 M, 0,630 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 15 min, seguido de una HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 8 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 64 (88 mg, 0,261 mmol, rendimiento del 83 %). ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,76 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 1,10; 1,93 Hz, 1H), 7,62-7,94 (m, 1H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 0,96; 7,29 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,69 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, metanol-d₄) δ -91,06 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,24 min, MS (ESI) *m/z*: 373,9 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 98 %.

EJEMPLO 65 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(metoximetil)benzo[d]tiazol

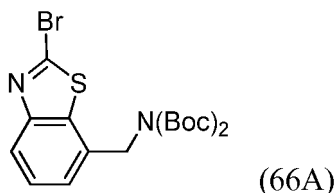


A una suspensión del Ejemplo 64 (18 mg, 0,048 mmol) en THF (1 ml) se le añadió NaH (3,86 mg, 0,096 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió MeI (0,090 ml, 1,446 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 65 (2 mg, 5,06 μmol, rendimiento del 10,49 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,82 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48-7,88 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -90,20 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,45 min, MS (ESI) *m/z*: 387,9 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 99 %.

EJEMPLO 66 N-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)metil)bencenosulfonamida

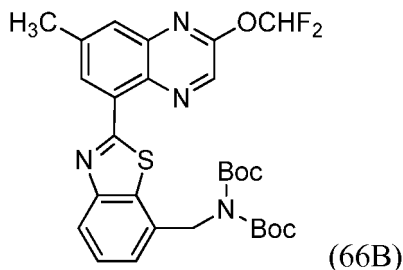


Intermedio 66A: N-[(2-bromo-1,3-benzotiazol-7-il)metil]-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de *tert*-butilo



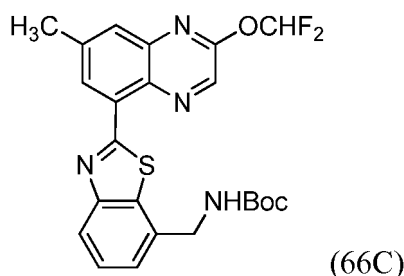
Una solución de DIAD (0,134 ml, 0,688 mmol) en THF (2 ml) se añadió a una solución de iminodicarboxilato de di-*tert*-butilo (150 mg, 0,688 mmol), el Intermedio 64A (56 mg, 0,229 mmol) y trifetilfosfina (181 mg, 0,688 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con DCM y NaHCO₃ saturado, se extrajo con DCM, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con DCM al 0-100 %/Hex durante 20 min, y la fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 66A (55 mg, 0,124 mmol, rendimiento del 54,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,90 (d, *J* = 7,98 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,84 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 0,83; 7,43 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,41-1,46 (m, 18H). LC-MS: método C, TR = 2,37 min, MS (ESI) *m/z*: 908,9 [2M+23]⁺.

Intermedio 66B: N-[(*tert*-butoxi)carbonil]-N-({2-[2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il]-1,3-benzotiazol-7-il}metil)carbamato de *tert*-butilo



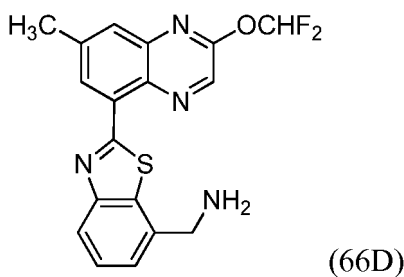
Al Intermedio I-1 (37,9 mg, 0,113 mmol), el Intermedio 66A (50 mg, 0,113 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (7,37 mg, 9,02 μmol) se les añadieron tolueno (7,5 ml) y EtOH (2,500 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,113 ml, 2 M, 0,226 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 70-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 66B (21 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 30,9 %). ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,76 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 1,10; 1,93 Hz, 1H), 7,62-7,94 (m, 1H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 0,96; 7,29 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,69 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, metanol-*d*) δ -90,20 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,62 min, MS (ESI) *m/z*: 573,2 (M+H)⁺.

Intermedio 66C: (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)metilcarbamato de *tert*-butilo



A una solución del Intermedio 66B (17 mg, 0,030 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,023 ml, 0,297 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 70-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 66C (13 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 92 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,87-7,48 (m, 3H), 7,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -90,20 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,44 min, MS (ESI) m/z: 472,9 (M+H)⁺.

Intermedio 66D: (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)metanamina

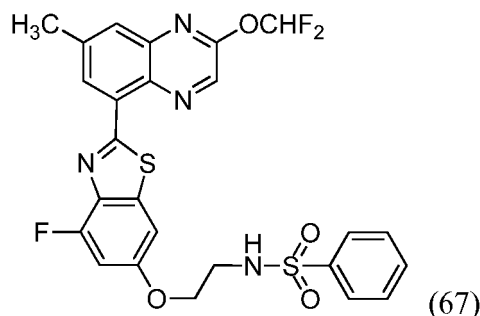


A una solución del Intermedio 66C (11 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 94 %) en DCM se le añadió TFA (359 µl, 4,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El material en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 66D (11 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 94 %). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92-7,59 (m, 3H), 7,52-7,44 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,70 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, metanol-d₄) δ -78,07 (s, 3F), -92,13 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 1,91 min, MS (ESI) m/z: 372,9 (M+H)⁺.

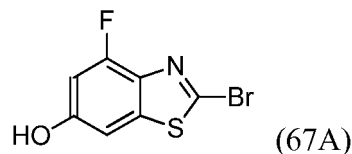
Ejemplo 66:

A una solución del Intermedio 66D (8 mg, 0,016 mmol) y DIEA (0,014 ml, 0,082 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución de cloruro de bencenosulfonilo (5,81 mg, 0,033 mmol) en 0,2 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 66 (3 mg, 5,21 µmol, rendimiento del 31,7 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92-7,84 (m, 3H), 7,70-7,30 (m, 6H), 4,93 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -90,22 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,30 min, MS (ESI) m/z: 513,1 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 90 %

EJEMPLO 67 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida

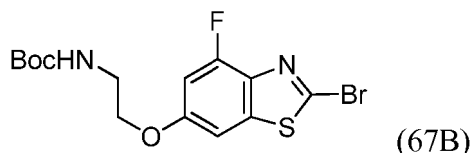


Intermedio 67A: 2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-ol



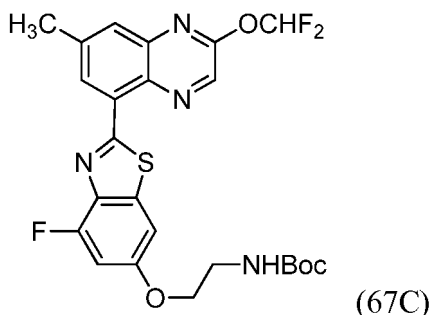
- 5 Se añadió cloruro de aluminio (308 mg, 2,308 mmol) a una solución del Intermedio 59B (220 mg, 0,839 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1,0 N enfriado con hielo (10 ml) y EtOAc (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de
- 10 cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 12 g que se eluyó con hexanos durante 5 min, y después un gradiente de 18 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 67A (45 mg, 0,181 mmol, rendimiento del 21,61 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 6,98 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 11,9, 2,3 Hz, 1H). LC-MS: método C, TR = 1,72 min, MS (ESI) m/z: 247 y 249 (M+H)⁺.

Intermedio 67B: 2-(2-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo



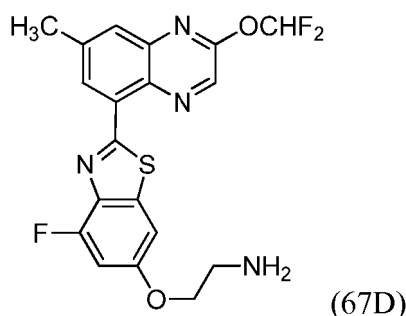
- 20 Una solución de DIAD (0,088 ml, 0,453 mmol) y (2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo (0,070 ml, 0,453 mmol) en THF (1 ml) se añadió a una solución del Intermedio 67A (45 mg, 0,181 mmol) y trifenilfosfina (71,4 mg, 0,272 mmol) en THF (2 ml) a 80 °C usando una bomba de jeringa durante 2 h. La mezcla se concentró y se redisolvió en 1 ml de DCM y se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 15 min, y la fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 67B (30 mg, 0,077 mmol, rendimiento del 42,3 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 11,4; 2,3 Hz, 1H), 5,13-4,95 (m, 1H), 4,07 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,62-3,48 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,14 min, MS (ESI) m/z: 391 y 393 (M+H)⁺.
- 25

Intermedio 67C: 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo



- Al Intermedio I-1 (23 mg, 0,068 mmol), el Intermedio 67B (29,4 mg, 0,075 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (4,47 mg, 5,47 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,250 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,068 ml, 2 M, 0,137 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. Las capas orgánicas se recogieron y se secaron sobre sulfato sódico. El residuo en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se concentró y se purificó adicionalmente con una HPLC preparativa (método A, B al 70-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 67C (30 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 79 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 1,9; 0,9 Hz, 1H), 7,95-7,41 (m, 1H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 11,6; 2,3 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,60 (s a, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -90,55 (s, 2F), -123,30 (s a, 1F). LC-MS: método C, TR = 2,47 min, MS (ESI) m/z: 521,2 (M+H)⁺.
- 45

Intermedio 67D: 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-iloxi)etanamina

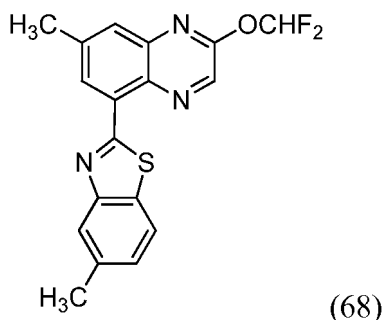


A una solución del Intermedio 67C (25 mg, 0,048 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,920 ml, 11,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 67D (22 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 84 %). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,00-7,55 (m, 1H), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,9; 2,3 Hz, 1H), 4,43-4,30 (m, 2H), 3,52-3,41 (m, 2H), 2,69 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol- d_4) δ -77,57 (s a, 3F), -84,34-98,20 (s 2F), -123,30 (s a, 1F). LC-MS: método C, TR = 2,03 min, MS (ESI) m/z : 421,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 67:

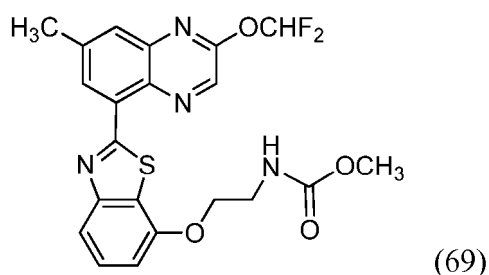
A una solución del Intermedio 67D (15 mg, 0,028 mmol) y DIEA (49,0 μl , 0,281 mmol) en DCM se le añadió una solución de cloruro de bencenosulfonilo (7,20 μl , 0,056 mmol) en 0,2 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 67 (4 mg, 6,64 μmol , rendimiento del 23,64 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,64-7,50 (m, 3H), 7,87-7,43 (m, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 11,5; 2,1 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,47 (c, J = 5,3 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo- d) δ -90,22 (s, 2F), -120,80 (s a, 1F). LC-MS: método C, TR = 2,40 min, MS (ESI) m/z : 560,9 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 95 %.

EJEMPLO 68 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol

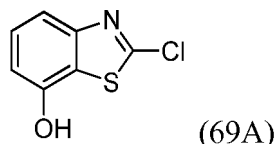


Al Intermedio I-1 (20 mg, 0,059 mmol), 2-cloro-5-metilbenzo[d]tiazol (14,21 mg, 0,077 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (3,89 mg, 4,76 μmol) se le añadieron tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,065 ml, 2 M, 0,131 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. Las capas orgánicas se recogieron y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el material en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 68 (11 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 50,7 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,9; 0,9 Hz, 1H), 7,85-7,48 (m, 1H), 7,28 (s a, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo- d) δ -90,20 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,57 min, MS (ESI) m/z : 357,9 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 98 %.

EJEMPLO 69 2-(2-(2-(Difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-iloxi)etilcarbamato de metilo

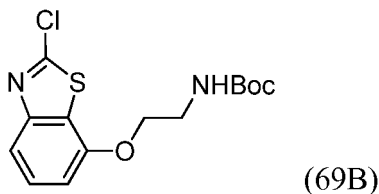


Intermedio 69A: 2-clorobenzo[d]tiazol-7-ol



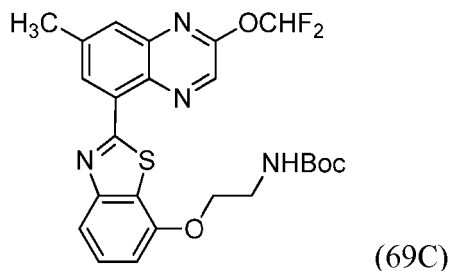
Se añadió cloruro de aluminio (184 mg, 1,377 mmol) a una solución de 2-cloro-7-metoxibenzo[d]tiazol (100 mg, 0,501 mmol) en tolueno (2 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 1,5 h. El análisis por HPLC indicó una conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1,0 N enfriado con hielo (50 ml) y EtOAc (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, y salmuera y 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 12 g que se eluyó con hexanos durante 5 min, después un gradiente de 10 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 69A (85 mg, 0,458 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,47-7,36 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H). LC-MS: método C, TR = 1,72 min, MS (ESI) m/z: 185,8 (M+H)⁺.

Intermedio 69B: 2-(2-clorobenzo[d]tiazol-7-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



Una solución de DIAD (0,223 ml, 1,145 mmol) y (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (0,177 ml, 1,145 mmol) en THF (1 ml) se añadió a una solución del Intermedio 69A (85 mg, 0,458 mmol) y trifenilfosfina (180 mg, 0,687 mmol) en THF (2 ml) a 80 °C usando una bomba de jeringa durante 3 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ saturado, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 15 min, y la fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 69B (125 mg, 0,380 mmol, rendimiento del 83 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,58 (dd, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,60 (c, J = 5,3 Hz, 2H), 1,51-1,44 (m, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,17 min, MS (ESI) m/z: 329. (M+H)⁺.

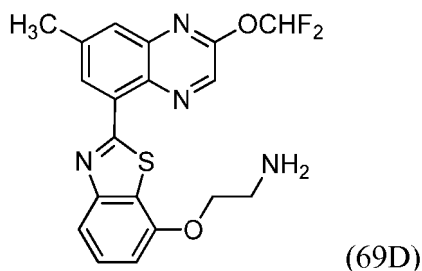
Intermedio 69C: 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



Al Intermedio I-1 (29 mg, 0,086 mmol), el Intermedio 69B (32,6 mg, 0,099 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (5,64 mg, 6,90 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,250 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le

añadió carbonato sódico (0,086 ml, 2 M, 0,173 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min. A la reacción se le añadió EtOAc/agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexano durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 69C (35 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 79 %). ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 1,9; 0,9 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,97-7,56 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,53 (c, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,66 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). ¹⁹F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d₃) δ -90,55 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,49 min, MS (ESI) *m/z*: 503,0 (M+H)⁺.

Intermedio 69D: 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-iloxi)etanamina

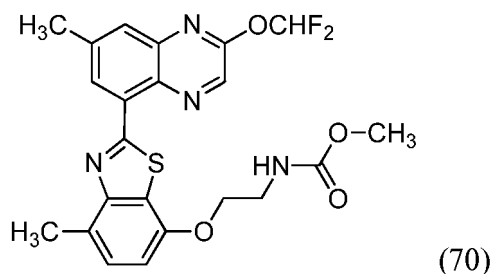


A una solución del Intermedio 69C (30 mg, 0,060 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,920 ml, 11,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 69D (30 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 96 %). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,99-7,60 (m, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,56-4,42 (m, 2H), 3,52 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, metanol-d₄) δ -77,64 (s a, 3F), -91,57 (s a, 2 F). LC-MS: método C, TR = 1,96 min, MS (ESI) *m/z*: 402,9 (M+H)⁺.

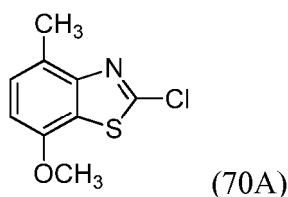
Ejemplo 69:

A una solución del Intermedio 69D (10 mg, 0,019 mmol) y DIEA (0,017 ml, 0,097 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución de cloroformato de metilo (3,00 µl, 0,039 mmol) en DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 60-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 69 (5,5 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 58,6 %). ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,84-8,81 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,90-7,46 (m, 5H), 6,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,65-3,56 (m, 6H), 2,70 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d₃) δ -86,49--95,62 (m, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,36 min, MS (ESI) *m/z*: 461,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 95 %.

EJEMPLO 70 2-(2-(2-(Difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-7-iloxi)etilcarbamato de metilo

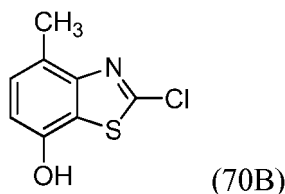


Intermedio 70A: 2-cloro-7-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol



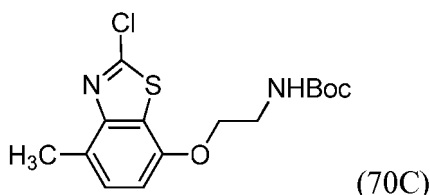
A una solución de cloruro de cobre (II) (1,030 g, 7,66 mmol) en acetonitrilo (60 ml) a 40 °C se le añadió nitrito de *tert*-butilo (1,097 ml, 8,30 mmol) seguido del Intermedio 12C (1,24 g, 6,38 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó a 40 °C durante 1,0 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 N, agua y salmuera. 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 40 g que se eluyó con diclorometano al 5 % en hexanos durante 2 min, y después un gradiente de 12 min de diclorometano del 5 % al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 70A (1,2 g, 5,62 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo.

Intermedio 70B: 2-cloro-4-metilbenzo[d]tiazol-7-ol



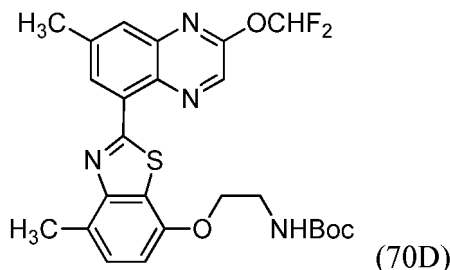
Se añadió cloruro de aluminio (369 mg, 2,77 mmol) a una solución del Intermedio 70A (215 mg, 1,006 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1,0 N enfriado con hielo (50 ml) y EtOAc (50 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado, y salmuera y 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 40 g que se eluyó con hexanos durante 5 min, y después un gradiente de 18 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 70B (105 mg, 0,526 mmol, rendimiento del 52,3 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6,98 (dd, *J* = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 11,9, 2,3 Hz, 1H). LC-MS: método C, TR = 2,20 min, MS (ESI) *m/z*: 547,2 (M+H)⁺. LC-MS: método C, TR = 1,87 min, MS (ESI) *m/z*: 199,8 (M+H)⁺.

Intermedio 70C: 2-(2-cloro-4-metilbenzo[d]tiazol-7-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



Una solución de DIAD (0,243 ml, 1,252 mmol) y el Intermedio 70B (100 mg, 0,501 mmol) en THF (1 ml) se añadió a una solución de (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (0,194 ml, 1,252 mmol) y trifenilfosfina (197 mg, 0,751 mmol) en THF (2 ml) a 80 °C usando una bomba de jeringa durante 2 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y NaHCO₃ saturado, se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 20 min, y la fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 70C (170 mg, 0,496 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,17 (dd, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,09-4,94 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,57 (c, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,60 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 1,55-1,42 (m, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,26 min, MS (ESI) *m/z*: 342,9 (M+H)⁺.

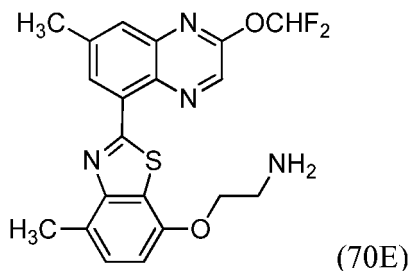
Intermedio 70D: 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-7-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



Al Intermedio I-1 (33,9 mg, 0,101 mmol), el Intermedio 70C (45 mg, 0,131 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (6,60 mg, 8,08 μmol) se le añadieron tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla se sonizó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,111 ml, 2 M, 0,222 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C

durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua. Las capas orgánicas se recogieron y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 70D (46 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 86 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,87 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,0; 1,0 Hz, 1H), 7,94-7,46 (m, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,0; 0,9 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,67 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -90,17 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,63 min, MS (ESI) *m/z*: 517,0 (M+H)⁺.

10 Intermedio 70E: 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-7-iloxi)etanamina

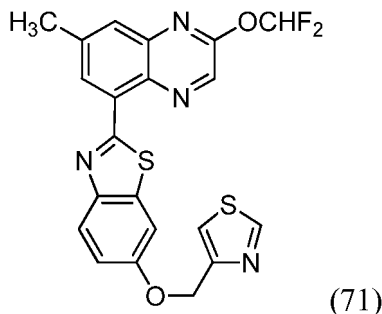


15 A una solución del Intermedio 70D (40 mg, 0,077 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,597 ml, 7,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 70E (35 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 84 %). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,85 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,01-7,54 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,48 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -78,76 (s a, 3F), -92,71 (s, 2F). LCMS: método C, TR = 2,10 min, MS (ESI) *m/z*: 416,9 (M+H)⁺.

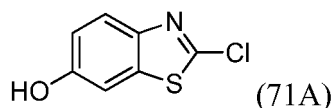
Ejemplo 70:

25 A una solución del Intermedio 70E (10 mg, 0,019 mmol) y DIEA (0,016 ml, 0,094 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución de cloroformiato de metilo (2,92 µl, 0,038 mmol) en DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 60-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 70 (5,5 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 59 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,11-7,68 (m, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,50-3,38 (m, 5H), 2,71 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -88,27 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,49 min, MS (ESI) *m/z*: 475,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 96 %.

35 EJEMPLO 71 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)benzo[d]tiazol



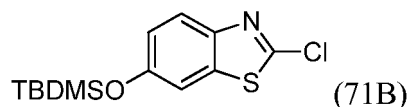
40 Intermedio 71A: 2-clorobenzo[d]tiazol-6-ol



Se añadió cloruro de aluminio (6,01 g, 45,1 mmol) a una solución de 2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol (3 g, 15,03 mmol)

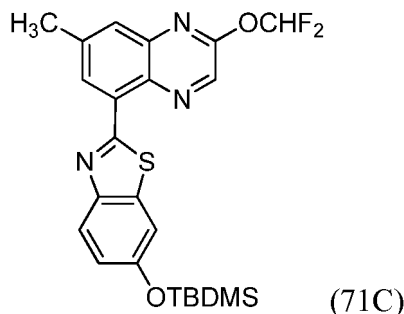
en tolueno (80 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 1,5 h. El análisis por TLC indicó una conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1,0 N enfriado con hielo (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x), bicarbonato sódico saturado (3 x) y agua (3 x) y se secó al aire durante 1,0 h al vacío. Se secó adicionalmente a alto vacío durante una noche para dar el Intermedio 71A (2,6 g, 14,01 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color gris pálido. La muestra en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H). LC-MS: método C, TR = 1,65 min, MS (ESI) m/z: 185,8 (M+H)⁺.

10 Intermedio 71B: 6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-clorobenzo[d]tiazol



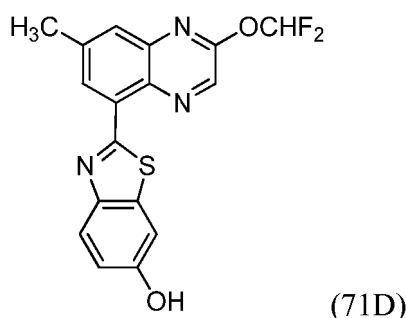
15 A una solución agitada del Intermedio 71A (2,6 g, 14,01 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (2,96 g, 19,61 mmol) e imidazol (1,669 g, 24,51 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada 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 cloroformo y se cargó en una columna ISCO de 120 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 30 min de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 71B (3 g, 10,00 mmol, rendimiento del 71,4 %) en forma de un aceite de color naranja transparente. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,80 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,24 (s, 6H). LC-MS: método C, TR = 2,57 min, MS (ESI) m/z: 300 (M+H)⁺.

25 Intermedio 71C: 6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



30 Al Intermedio I-1 (1 g, 3,94 mmol), el Intermedio 71B (1,358 g, 4,53 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (0,161 g, 0,197 mmol) se les añadieron tolueno (9 ml), EtOH (3 ml) y carbonato sódico (3,94 ml, 2 M, 7,87 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de tolueno/cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 120 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 20 min de diclorometano del 0 % al 75 % en hexanos (caudal 65 ml/min). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 71C (1,6 g, 2,70 mmol, rendimiento del 68,6 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,86-7,49 (m, 1H), 7,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,7; 2,4 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,27 (s, 6H). LC-MS: método C, tiempo de gradiente 1 min, TR = 2,30 min, MS (ESI) m/z: 473,9 (M+H)⁺.

40 Intermedio 71D: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-ol

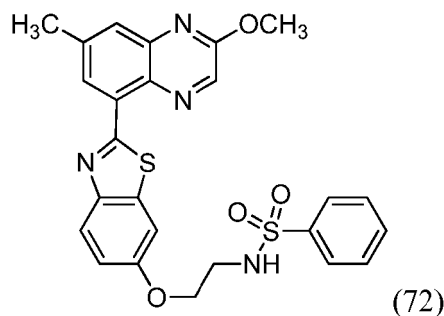


A una solución del Intermedio 71C (1,75 g, 3,70 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido acético (0,465 ml, 8,13 mmol) seguido de la adición de TBAF 1,0 N en THF (4,43 ml, 4,43 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado (2 x) y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se trituró con EtOAc en hexanos (1:4). El precipitado se recogió por filtración para dar el Intermedio 71D (1 g, 2,78 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,70 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93-7,53 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H). LC-MS: método C, tiempo de gradiente 1 min, TR = 1,45 min, MS (ESI) *m/z*: 359,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 71:

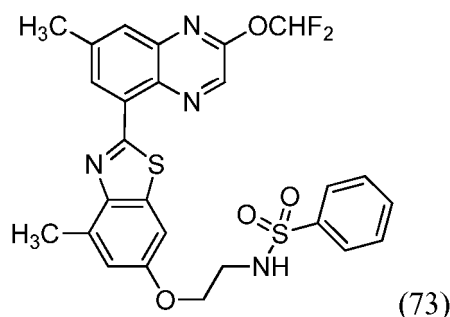
Una solución de DIAD (0,019 ml, 0,100 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadió a una mezcla del Intermedio 71D (12 mg, 0,033 mmol), tiazol-4-ilmetanol (11,54 mg, 0,100 mmol) y trifenilfosfina (17,52 mg, 0,067 mmol) en tolueno (2 ml) a 110 °C en 5 porciones (0,4 ml cada una durante 30 min). La mezcla se convirtió en una solución transparente y se agitó a 110 °C durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 70-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 71 (5 mg, 9,86 μmol, rendimiento del 29,5 %). ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,78-8,73 (m, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 1,9; 0,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,89-7,48 (m, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9,1; 2,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,68 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d₃) δ -90,50 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,38 min, MS (ESI) *m/z*: 456,9 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 90 %.

EJEMPLO 72 N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida



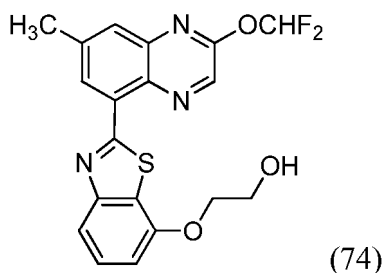
A una solución del Ejemplo 63 (6,9 mg, 0,013 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió metóxido sódico (0,076 ml, 0,038 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 60-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 72 (4 mg, 7,11 μmol, rendimiento del 55,9 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,78 (dd, *J* = 1,9; 0,9 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 5,00 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,10 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,47 (c, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,37 min, MS (ESI) *m/z*: 507,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 95 %.

EJEMPLO 73 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida



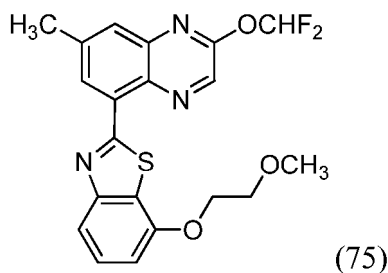
A una solución del Intermedio 26F (28 mg, 0,054 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron DIEA (0,095 ml, 0,542 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (19,15 mg, 0,108 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el material residual se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 70-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 73 (15 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 46,2 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,00-7,89 (m, 2H), 7,87-7,44 (m, 5H), 7,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 4,10 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -90,22 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,46 min, MS (ESI) m/z: 557,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 96 %.

EJEMPLO 74 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-iloxi)etanol



Una solución de DIAD (0,041 ml, 0,209 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadió a una mezcla del Intermedio 15J (25 mg, 0,070 mmol), 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etanol (20,34 mg, 0,139 mmol) y trifenilfosfina (36,5 mg, 0,139 mmol) en tolueno (2 ml) a 110 °C en 5 porciones de 0,4 ml cada una durante 30 min. La mezcla se convirtió en una solución transparente y se agitó a 110 °C durante 30 min. La mezcla se concentró y el material residual se disolvió en 1 ml de DCM y se trató con HCl 12 N (0,290 ml, 3,48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 74 (11,5 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 38,5 %). ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 1,9; 0,9 Hz, 1H), 7,90-7,46 (m, 3H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,33-4,25 (m, 2H), 3,99-3,92 (m, 2H), 2,69 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, acetonitrilo-d₃) δ -90,50 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,33 min, MS (ESI) m/z: 403,9 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método A): 94 %

EJEMPLO 75 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(2-metoxietoxi)benzo[d]tiazol

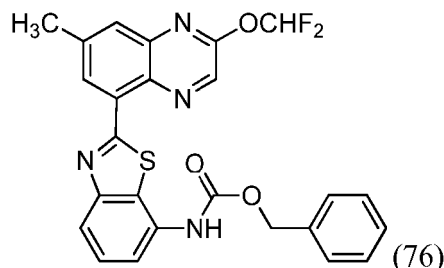


Una solución de DIAD (0,016 ml, 0,083 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadió a una mezcla del Intermedio 15J (10 mg, 0,028 mmol), 2-metoxietanol (4,24 mg, 0,056 mmol) y trifenilfosfina (14,60 mg, 0,056 mmol) en tolueno (2 ml) a 110 °C en 5 porciones de 0,4 ml cada una durante 30 min. La mezcla se convirtió en una solución transparente y se agitó a 110 °C durante 30 min. La mezcla se concentró, se redisolvió en 1 ml de DMF y se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 60-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 75 (10 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 82 %). ¹H

RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,84 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,90-7,43 (m, 3H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,44-4,25 (m, 2H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,69 (s, 3H) ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -90,22 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,46 min, MS (ESI) m/z : 418,0 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 99 %.

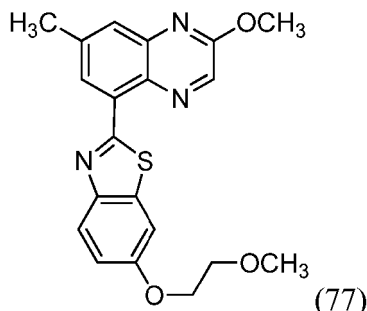
5

EJEMPLO 76 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-ilcarbamato de bencilo



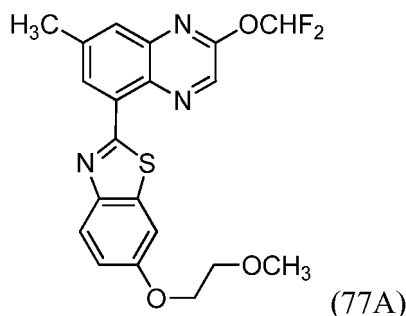
- 10 A una solución del Intermedio 21A (15 mg, 0,042 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió DIEA (0,044 ml, 0,251 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 min, se añadió carbonocloridato de bencilo (0,013 ml, 0,092 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró, se redisolvió en 1 ml de DMF y se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Ejemplo 76 (5 mg, 9,95 μmol , rendimiento del 23,77 %). ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1; 0,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86-7,51 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 2,68 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -90,22 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 2,41 min, MS (ESI) m/z : 492,9 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método A): 98 %.

- 20 EJEMPLO 77 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-(2-metoxietoxi)benzo[d]tiazol



Intermedio 77A: 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-(2-metoxietoxi)benzo[d]tiazol

25



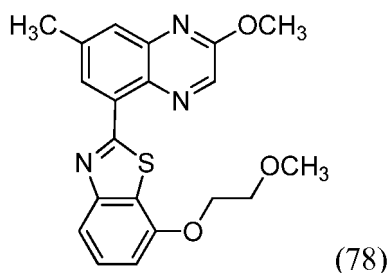
- Una solución de DIAD (0,016 ml, 0,083 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadió a una mezcla del Intermedio 71D (10 mg, 0,028 mmol), 2-metoxietanol (4,24 mg, 0,056 mmol) y trifetilfosfina (14,60 mg, 0,056 mmol) en tolueno (2 ml) a 110 °C en 5 porciones de 0,4 ml cada una durante 30 min y después se agitó a 110 °C durante 30 min. La mezcla se concentró, se redisolvió en 1 ml de DMF y se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 60-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 77A (10 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 82 %). ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1,9; 0,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88-7,50 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 4,27-4,08 (m, 2H), 3,82-3,67 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -90,22 (s, 2F). LCMS: método C, TR = 2,47 min, MS (ESI) m/z : 418,1 (M+H) $^+$. Pureza

por HPLC analítica (método A): 95 %.

Ejemplo 77:

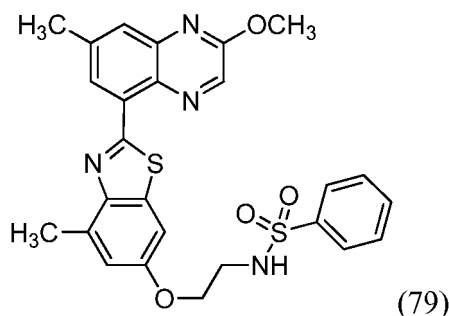
- 5 A una solución del Intermedio 77A (5 mg, 0,012 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió metóxido sódico (0,072 ml, 0,036 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con 1 gota de agua y se concentró. El material residual se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 50-90 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 77 (3,0 mg, 7,79 μ mol, rendimiento del 65,0 %). ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,51 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,85-3,78 (m, 2H), 2,63 (s, 3H). LC-MS; método C, TR = 2,41 min, MS (ESI) m/z ; 382,15 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 78 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(2-metoxietoxi)benzo[d]tiazol

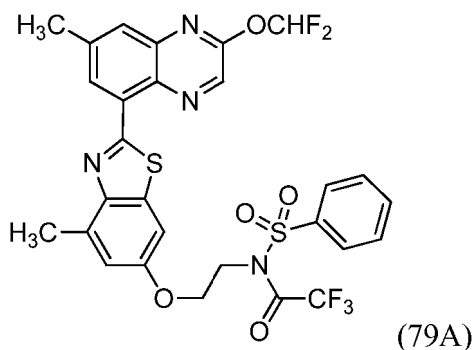


- 20 A una solución del Ejemplo 75 (8,5 mg, 0,020 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió metóxido sódico (0,122 ml, 0,061 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con 1 gota de agua, el disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 50-90 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 78 (6,6 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 85 %). ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,55 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,41-4,32 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,88 (dd, J = 5,4, 3,7 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). LC-MS; método C, TR = 2,41 min, MS (ESI) m/z ; 382,15 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 79 N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ilo)etil)benzenosulfonamida



Intermedio 79A: N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ilo)etil)-2,2,2-trifluoro-N-(fenilsulfonil)acetamida



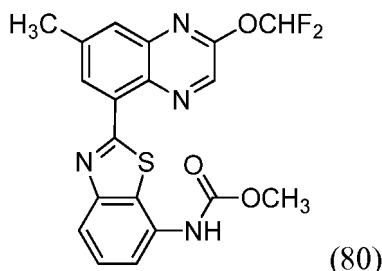
A una solución del Intermedio 26F (28 mg, 0,054 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,418 ml, 5,42 mmol) y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó y la muestra permaneció al vacío durante una noche. El material residual se disolvió en DCM (1 ml) y después en DIEA (0,095 ml, 0,542 mmol) y se añadió cloruro de bencenosulfonilo (19,15 mg, 0,108 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el material residual se purificó con una HPLC preparativa (método A, B al 70-100 % en 6 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para eliminar el disolvente, y después se liofilizaron para dar el Intermedio 79A (8 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 22,62 %). LC-MS: método C, TR = 2,68 min, MS (ESI) m/z : 653 (M+H)⁺.

Ejemplo 79:

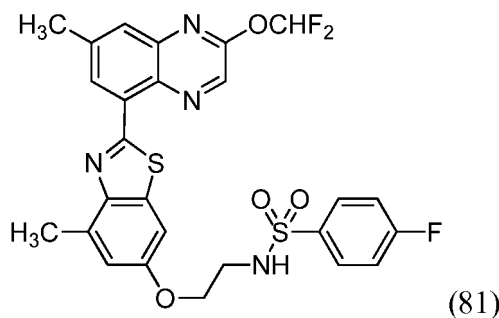
A una solución del Intermedio 79A (8 mg, 0,012 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió metóxido sódico (0,074 ml, 0,037 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con 1 gota de agua y se concentró. El material residual se diluyó con 1 ml de DMF y se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 55-90 % durante 20 min, y después una parada de 10 min en B al 90 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 79 (3,9 mg, 7,49 μ mol, rendimiento del 61,1 %). ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,03 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,48 min, MS (ESI) m/z : 521,0 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 80 2-(2-(Difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-ilcarbamato de metilo



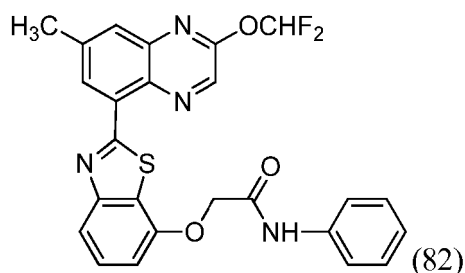
A una solución del Intermedio 21A (6 mg, 0,017 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió DIEA (0,058 ml, 0,335 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 min, se añadió cloroformiato de metilo (18,99 mg, 0,201 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó, y el material residual se disolvió en 1 ml de DMF y se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 35-70 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para proporcionar el Ejemplo 80 (3,6 mg, 8,30 μ mol, rendimiento del 49,6 %). ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,72-8,68 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84-7,52 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,24 min, MS (ESI) m/z : 416,9 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 96 %

EJEMPLO 81 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida

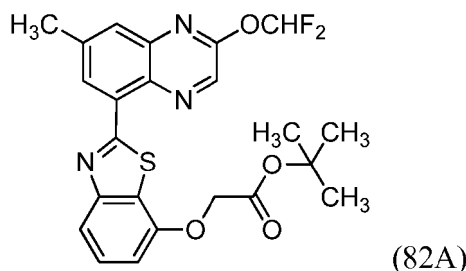


A una solución del Intermedio 26F (10 mg, 0,022 mmol) y DIEA (0,039 ml, 0,221 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución de cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (8,59 mg, 0,044 mmol) en 0,2 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 45-85 % durante 10 min, y después una parada de 7 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 81 (4,4 mg, 7,66 μ mol, rendimiento del 34,7 %). ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 1,8; 1,0 Hz, 1H), 7,83-7,51 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 3H), 6,80 (dd, J = 2,5; 0,8 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,50 min, MS (ESI) m/z : 575,1 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 82 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-iloxi)-N-fenilacetamida



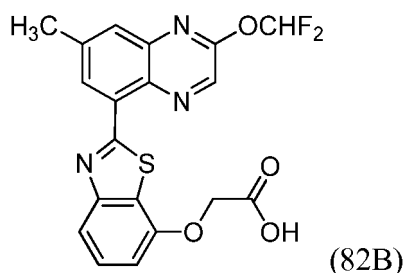
5

Intermedio 82A: 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-iloxi)acetato de *tert*-butilo

10 A una solución del Intermedio 15J (20 mg, 0,056 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron 2-bromoacetato de butilo (0,041 ml, 0,278 mmol) y NaH (4,45 mg, 0,111 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 82A (25 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,71 (s, 2H), 7,87-7,66 (m, 3H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,54 min, MS (ESI) *m/z*: 474 (M+H)⁺.

20

Intermedio 82B: ácido 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-iloxi)acético



25

A una solución del Intermedio 82A (16 mg, 0,034 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,260 ml, 3,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó, y el material residual se disolvió en 1 ml de DMF y se purificó por LC/MS preparativa (método D.: B al 10-45 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Intermedio 82B (14 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 99 %). LC-MS: método C, TR = 2,25 min, MS (ESI) *m/z*: 418 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 82:

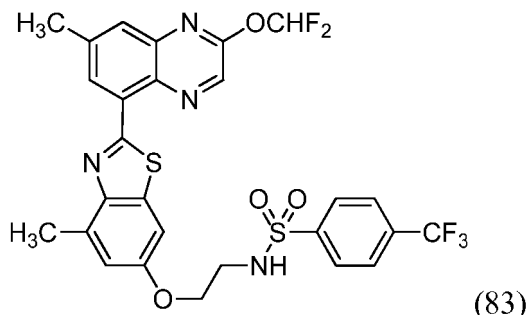
35

A una solución del Intermedio 82B (6,5 mg, 0,016 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadieron DIEA (27,2 μl, 0,156 mmol) y anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) (180 μl, solución al 50 % en peso en acetato de etilo, 0,047 mmol) y se añadió anilina (5,80, 0,062 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó, y el material residual se disolvió en 1 ml de DMF y se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 50-90 % durante 10 min, y después una parada de 7 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para proporcionar el Ejemplo 82 (5,0 mg, 10,15 μmol, rendimiento del 65,2 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,36-6,91 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,71 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,73-1,57 (m, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,46 min, MS (ESI) *m/z*: 493,1 (M+H)⁺. Pureza

40

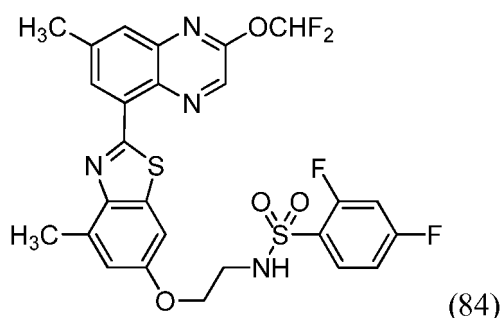
por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 83 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida



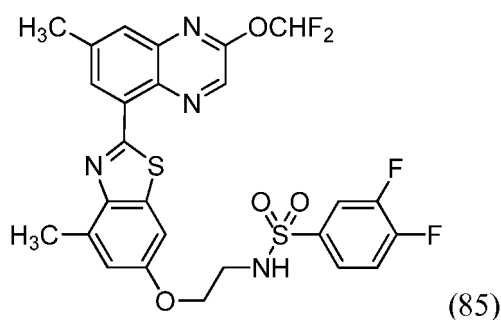
A una solución del Intermedio 26F (15 mg, 0,033 mmol) y DIEA (0,058 ml, 0,331 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución de cloruro de 4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (12,15 mg, 0,050 mmol) en 0,2 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 55-95 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 83 (6,2 mg, 9,93 μ mol, rendimiento del 30,0 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,97-7,84 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,21-6,91 (m, 2H), 6,69-6,46 (m, 1H), 6,02-5,83 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,86 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,54 min, MS (ESI) m/z : 625,1 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 84 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-2,4-difluorobencenosulfonamida



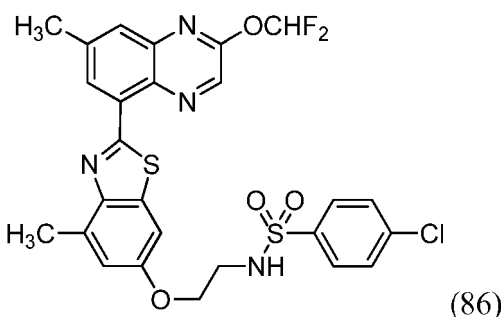
A una solución del Intermedio 26F (15 mg, 0,033 mmol) y DIEA (0,058 ml, 0,331 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió una solución de cloruro de 2,4-difluorobenceno-1-sulfonilo (10,56 mg, 0,050 mmol) en 0,2 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método C: B al 0-100 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 84 (7,8 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 39,7 %). ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,92 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,84-7,52 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,46 (t, J = 5,4 Hz, 2H). LC-MS: método C, TR = 2,45 min, MS (ESI) m/z : 593,1 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 85 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-3,4-difluorobencenosulfonamida



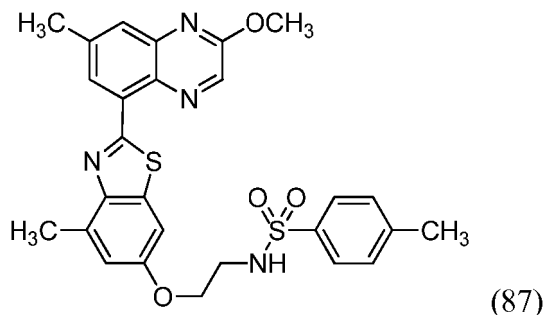
A una solución del Intermedio 26F (15 mg, 0,033 mmol) y DIEA (0,058 ml, 0,331 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió una solución de cloruro de 3,4-difluorobenceno-1-sulfonilo (10,56 mg, 0,050 mmol) en 0,2 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método C: B al 0-100 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 85 (2,3 mg, 3,88 μ mol, rendimiento del 11,72 %). ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,75-8,71 (m, 1H), 8,69-8,66 (m, 1H), 7,85 - 7,51 (m, 4 H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 4,07 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,51 min, MS (ESI) m/z : 593,1 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 86
4-cloro-N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida



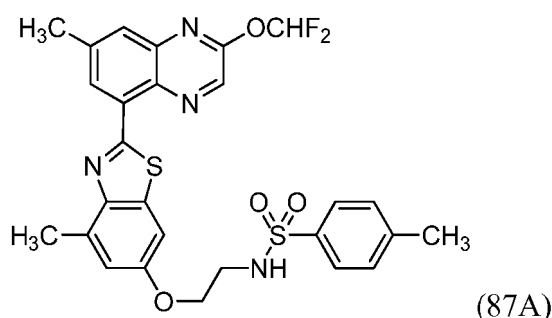
A una solución del Intermedio 26F (15 mg, 0,033 mmol) y DIEA (0,058 ml, 0,331 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió una solución de cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo (10,49 mg, 0,050 mmol) en 0,2 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó y la muestra se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 60-100 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 86 (4,9 mg, 8,29 μ mol, rendimiento del 25,03 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,82-8,64 (m, 1H), 8,08-7,61 (m, 7H), 7,48-7,37 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 4,09-4,00 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,53 min, MS (ESI) m/z : 591,1 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 87 N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-metilbencenosulfonamida



Intermedio 87A:
metilbencenosulfonamida

N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-

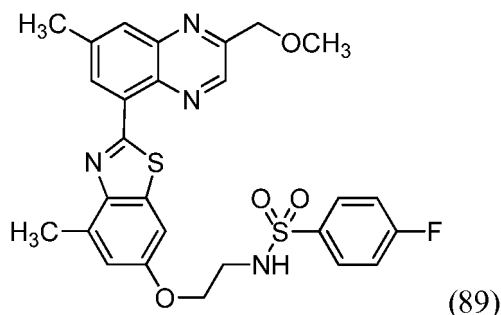


A una solución del Intermedio 26F (15 mg, 0,033 mmol) y DIEA (0,058 ml, 0,331 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió una solución de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (9,47 mg, 0,050 mmol) en 0,2 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 55-95 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Intermedio 87A (5,5 mg, 9,64 μ mol, rendimiento del 29 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04-7,74 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,50 min, MS (ESI) m/z : 571,2 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

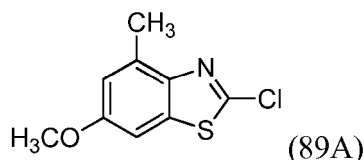
Ejemplo 87:

A una solución del Intermedio 87A (3,32 mg, 5,82 μ mol) en DMF (0,5 ml) se le añadió metóxido sódico en MeOH (0,035 ml, 0,5 M, 0,017 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con agua y se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 55-95 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 87 (2,7 mg, 5,05 μ mol, rendimiento del 87 %). ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,01 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,35-3,33 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,55 min, MS (ESI) m/z : 535,3 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 89 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida

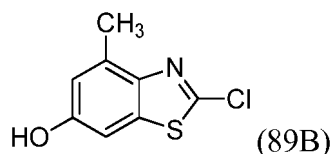


Intermedio 89A: 2-cloro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol



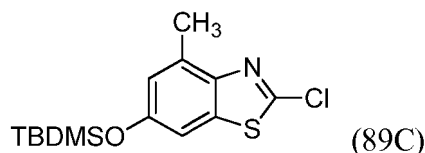
A una solución de cloruro de cobre (II) (1,661 g, 12,35 mmol) en acetonitrilo (8 ml) a 40 °C se le añadió nitrito de *terc*-butilo (1,769 ml, 13,38 mmol) seguido del Intermedio I-3A (2,2 g, 11,33 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó a 40 °C durante 2,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron una conversión completa del material de partida. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado y salmuera. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 89A (2,4 g, 11,23 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93-6,77 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,08 min, MS (ESI) m/z : 213,9 (M+H) $^+$.

Intermedio 89B: 2-cloro-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol



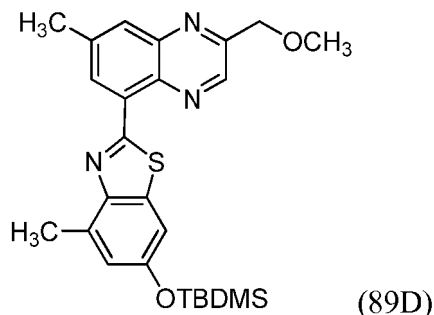
Se añadió cloruro de aluminio (4,49 g, 33,7 mmol) a una solución del Intermedio 89A (2,4 g, 11,23 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 1,5 h. El análisis por TLC indicó una conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1,0 N enfriado con hielo (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x), bicarbonato sódico saturado (3 x) y agua (3 x) y se secó al aire durante 1,0 h al vacío. Se secó adicionalmente a alto vacío durante una noche para dar el Intermedio 89B en forma de un sólido de color pardo (2,2 g, 11,02 mmol, rendimiento del 98 %).

Intermedio 89C: (6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-cloro-4-metilbenzo[d]tiazol



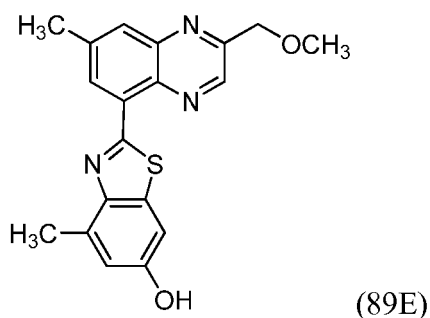
A una solución agitada del Intermedio 89B (2,2 g, 11,02 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (2,325 g, 15,43 mmol) e imidazol (1,313 g, 19,28 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,0 h. Los análisis por HPLC y TLC indicaron una reacción limpia. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica 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 cloroformo y se cargó en una columna ISCO de 120 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 30 min de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 89C (1,57 g, 5,00 mmol, rendimiento del 45,4 %) en forma de un sólido de color naranja transparente. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,09-6,94 (m, 1H), 6,81 (dd, *J* = 2,5; 0,8 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,23 (s, 6H). LC-MS: método C, TR = 2,74 min, MS (ESI) *m/z*: 314 (M+H)⁺.

Intermedio 89D: 6-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol



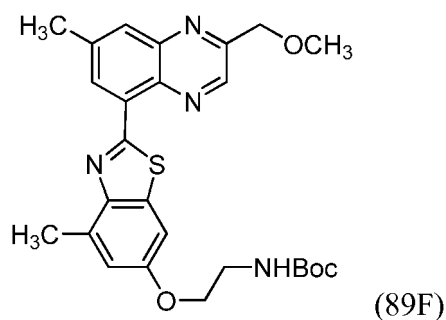
Al Intermedio I-2 (28 mg, 0,121 mmol), el Intermedio 89C (37,9 mg, 0,121 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (4,93 mg, 6,03 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml), EtOH (0,25 ml) y carbonato sódico (0,121 ml, 2 M, 0,241 mmol). La mezcla se degasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 40 min. El análisis por LCMS indicó una reacción limpia. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron 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 una columna ISCO de 12 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 20 min de diclorometano del 0 % al 75 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 89D (48 mg, 0,103 mmol, rendimiento del 85 %). LC-MS; método C, tiempo de gradiente 1 min, TR = 2,53 min, MS (ESI) *m/z*: 466,2 (M+H)⁺.

Intermedio 89E: 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol



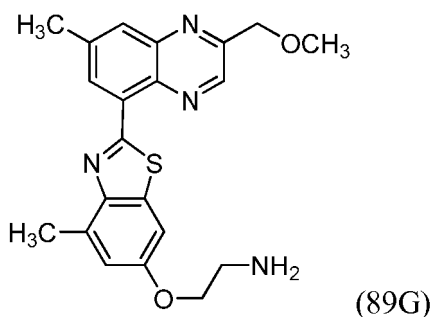
A una solución del Intermedio 89D (48 mg, 0,103 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido acético (0,013 ml, 0,227 mmol) seguido de la adición de TBAF 1,0 N en THF (0,124 ml, 0,124 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado (2 x) y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc del 0 % al 80 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 89E (36 mg, 0,102 mmol, rendimiento del 99 %). ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 9,08 (s, 1H), 8,93-8,77 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). LC-MS; método C, TR = 2,21 min, MS (ESI) (m/z) 352 [M+H]⁺

Intermedio 89F: 2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



Una solución de DIAD (0,055 ml, 0,282 mmol) en 1 ml de tolueno se añadió gota a gota a una mezcla del Intermedio 89E (33 mg, 0,094 mmol), (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (18,16 mg, 0,113 mmol) y trifenilfosfina (49,3 mg, 0,188 mmol) en tolueno (1 ml) a 110 °C. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 89F (45 mg, 0,091 mmol, rendimiento del 97 %). ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,05 (s, 1H), 8,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,50 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). LC-MS; método C, TR = 2,49 min, MS (ESI) (m/z) 495,1 [M+H]⁺.

Intermedio 89G: 2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etanamina

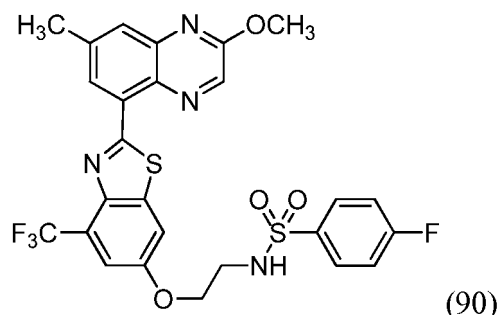


A una solución del Intermedio 89F (40 mg, 0,081 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó. La muestra en bruto se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el Intermedio 89G (30 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 94 %). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 9,05 (s, 1H), 8,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,35 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). LC-MS; método C, TR = 1,91 min, MS (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

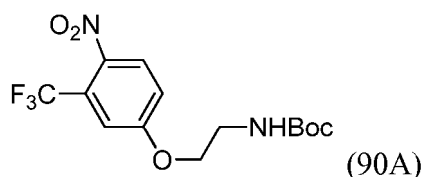
Ejemplo 89:

A una solución del Intermedio 89G (15 mg, 0,038 mmol) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (8,88 mg, 0,046 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIEA (0,066 ml, 0,380 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó, el material residual se disolvió y se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 50-95 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 89 (0,9 mg, 1,629 μ mol, rendimiento del 4,28 %). ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 9,06 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,95-7,85 (m, 3H), 7,24-7,15 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 2,2; 0,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,35 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,50 min, MS (ESI) m/z : 553,2 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 90 4-fluoro-N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)benzenosulfonamida

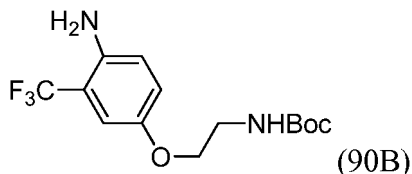


Intermedio 90A: 2-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



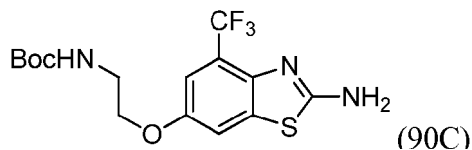
Se añadió DIAD (0,798 ml, 4,10 mmol) a una mezcla de 4-nitro-3-(trifluorometil)fenol (0,34 g, 1,642 mmol) en THF (1,0 ml). A continuación, se añadieron (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (0,529 g, 3,28 mmol) y trifenilfosfina (0,861 g, 3,28 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla anterior usando una bomba de jeringa en 3 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 90A (1,1 g, 1,570 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,58 (c, J = 5,4 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,07 min, MS (ESI) m/z : 251 [M+1-Boc] $^+$.

Intermedio 90B: 2-(4-amino-3-(trifluorometil)fenoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



A una solución del Intermedio 90A (574 mg, 1,64 mmol) en acetato de etilo (10 ml) en atmósfera de argón se le añadió Pd al 10 %/C (100 mg, 1,640 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 3,0 h. Los análisis por HPLC y TLC indicaron que la reacción se había completado. El Pd/C se eliminó por filtración. El filtrado se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 90B (670 mg, 1,569 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite oscuro. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 6,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,7; 2,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,96 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,50 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,62 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,83 min, MS (ESI) m/z : 221 (M+H-Boc) $^+$.

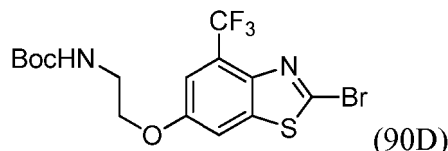
Intermedio 90C: 2-(2-amino-4-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo



- 5 A una solución del Intermedio 90B (180 mg, 0,562 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió tiocianato de amonio (128 mg, 1,686 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota (5 min) tribromuro de benciltrimetilamonio (219 mg, 0,562 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna
- 10 ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 90C (100 mg, 0,265 mmol, rendimiento del 47,2 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H). ¹⁹F RMN (471 MHz, metanol-d₄) δ -63,25 (s, 3F). LC-MS: método C, TR = 1,85 min, MS (ESI) m/z: 378 (M+H)⁺.

15

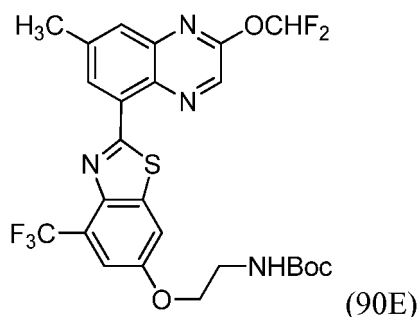
Intermedio 90D: 2-((2-bromo-4-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilcarbamato de *terc*-butilo



- 20 Se añadió nitrito de *terc*-butilo (0,061 ml, 0,464 mmol) a bromuro de cobre (II) (101 mg, 0,450 mmol) en acetonitrilo seco (2 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una suspensión del Intermedio 90C (100 mg, 0,265 mmol) en acetonitrilo seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El acetonitrilo se eliminó al vacío, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 1,0 N. La capa
- 25 orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2 x), bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, la muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 90D (92 mg, 0,208 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: método C, TR = 2,20 min, MS (ESI) m/z: 547,2 (M+H)⁺.

30

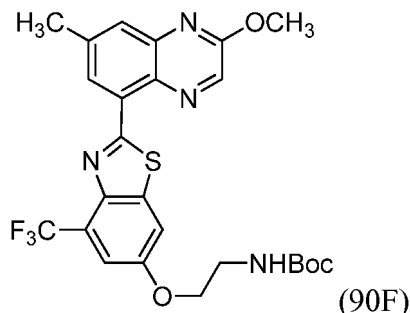
Intermedio 90E: 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo



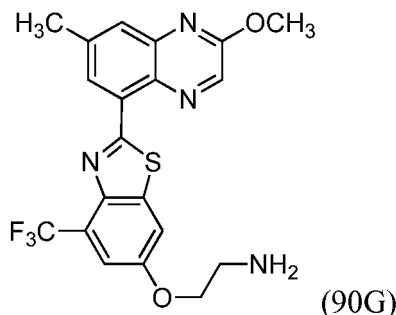
35

- Al Intermedio I-1 (15,24 mg, 0,045 mmol), el Intermedio 90D (20 mg, 0,045 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (1,851 mg, 2,266 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml), EtOH (0,25 ml) y carbonato sódico (0,045 ml, 2 M, 0,091 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 40 min. A la mezcla de reacción se
- 40 le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron 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 una columna ISCO de 12 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 20 min de diclorometano del 0 % al 75 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 90E (25,9 mg,
- 45 0,045 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. LC-MS: método C, tiempo de gradiente 1 min, TR = 1,67 min, MS (ESI) m/z: 571 (M+H)⁺.

Intermedio 90F: 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo



- 5 A una solución del Intermedio 90E (25,7 mg, 0,045 mmol) en THF (1 ml) se le añadió metóxido sódico (0,090 ml, 0,5 M, 0,045 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con DCM y agua, se extrajo con DCM y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el
- 10 Intermedio 90F (10 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 41,6 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,14 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,52 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,66 min, MS (ESI) m/z : 535 (M+H) $^+$.
- 15 Intermedio 90G: 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etanamina

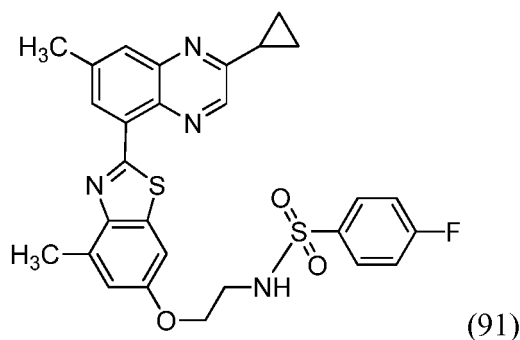


- 20 A una solución del Intermedio 90F (7 mg, 0,013 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,020 ml, 0,262 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se eliminó y el Intermedio 90G se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: método C, TR = 2,15 min, MS (ESI) m/z : 435 (M+H) $^+$.

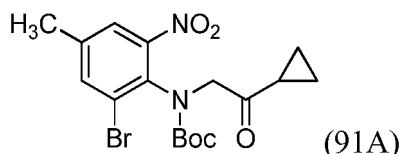
Ejemplo 90:

- 25 A una solución del Intermedio 90G (5,65 mg, 0,013 mmol) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (3,04 mg, 0,016 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIEA (0,023 ml, 0,130 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 55-95 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación
- 30 centrífuga para dar el Ejemplo 90 (4,4 mg, 7,43 μmol , rendimiento del 57,1 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 6,59-6,54 (m, 2H), 6,42 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,30 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 1,82 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,54 min, MS (ESI) m/z : 593,1 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

- 35 EJEMPLO 91 N-(2-(2-(2-ciclopropil-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida

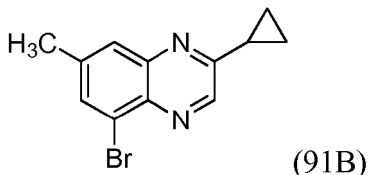


Intermedio 91A: (2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)(2-ciclopropil-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo



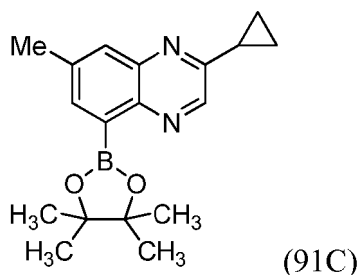
Al Intermedio I-1B (400 mg, 1,208 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió Cs_2CO_3 (1181 mg, 3,62 mmol). La solución de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, seguido de la adición de 2-bromo-1-ciclopropiletanona (438 mg, 2,416 mmol) en acetonitrilo (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los análisis por TLC y LCMS indicaron una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 91A (490 mg, 1,186 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: método C, TR = 2,03 min, MS (ESI) m/z : 356 y 358 $[\text{M}+1-\text{tBu}]^+$.

Intermedio 91B: 5-bromo-2-ciclopropil-7-metilquinoxalina



Al Intermedio 91A (490 mg, 1,186 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió HCl 4,0 N en dioxano (3,56 ml, 14,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó para dar el intermedio desprotegido en forma de un aceite de color amarillo. El intermedio desprotegido se disolvió en THF (4 ml). Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (883 mg, 3,91 mmol) seguido de HCl concentrado (0,146 ml, 1,779 mmol). La mezcla se puso y se agitó en un baño de aceite precalentado a 45 °C durante 1,0 h. Los análisis por TLC y LCMS indicaron una reacción limpia. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se extrajo con EtOAc (5 x). El precipitado (hidróxido de estaño) se eliminó con un embudo de decantación. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-60 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 91B (310 mg, 1,178 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,76 (s, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,24-1,16 (m, 2H). LC-MS: método C, TR = 2,07 min, MS (ESI) m/z : 263 y 265. $(\text{M}+\text{H})^+$.

Intermedio 91C: 2-ciclopropil-7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina

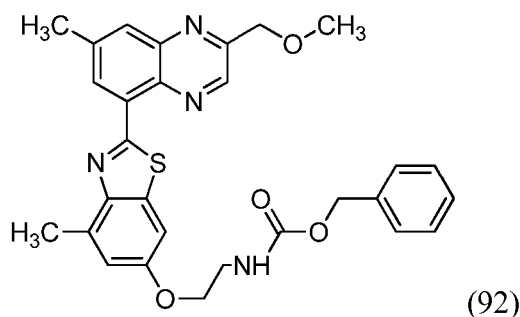


Una mezcla del Intermedio 91B (30 mg, 0,114 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (50,7 mg, 0,200 mmol), acetato potásico (22,38 mg, 0,228 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (2,79 mg, 3,42 μ mol) en dioxano (2 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. El vial de reacción se calentó en el reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. El análisis por LCMS indicó la conversión completa del material de partida y una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo la muestra en bruto del Intermedio 91C y se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS; método C, TR = 2,03 min, MS (ESI) m/z : 229 (M+H)⁺ (ácido borónico).

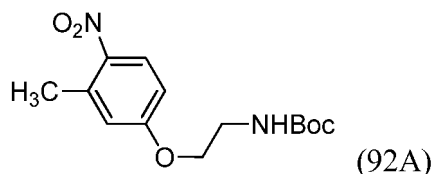
Ejemplo 91:

Al Intermedio 91C (34,8 mg, 0,112 mmol), el Intermedio I-5 (20 mg, 0,045 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (1,834 mg, 2,246 μ mol) se les añadieron tolueno (3 ml), EtOH (1 ml) y carbonato sódico (0,045 ml, 2 M, 0,090 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 40 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 60-100 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 91 (6,8 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 27,6 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 7,48-7,37 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,05 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,22 (s a, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,29-1,13 (m, 5H). LC-MS; método C, TR = 2,50 min, MS (ESI) m/z : 549,2 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 92 2-(2-(2-(Metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de bencilo



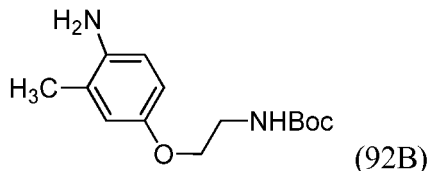
Intermedio 92A: 2-(3-metil-4-nitrofenoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



Una solución de DIAD (7,77 ml, 40,0 mmol) en 2 ml de tolueno se añadió a una mezcla de 3-metil-4-nitrofenol (3,4 g, 22,20 mmol), (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (4,29 g, 26,6 mmol) y trifenilfosfina (6,99 g, 26,6 mmol) en tolueno (50 ml) a 110 °C usando una bomba de jeringa en 2 h. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 30 min más, y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 92A (3,3 g, 11,14 mmol, rendimiento del 50,2 %).

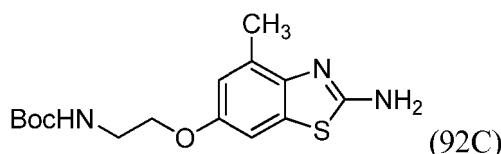
^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 4,97 (s a, 1H), 4,09 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,56 (c, J = 5,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,03 min, MS (ESI) m/z : 197 (M+H-Boc) $^+$.

Intermedio 92B: 2-(4-amino-3-metilfenoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo



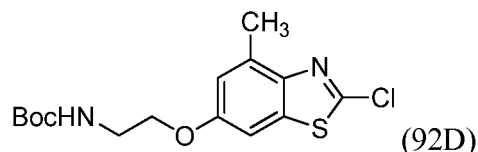
A una solución del Intermedio 92A (3,5 g, 11,81 mmol) en acetato de etilo (10 ml) en atmósfera de argón se le añadió Pd al 10 %/C (200 mg, 23,62 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante una noche. El Pd/C se eliminó por filtración. El filtrado se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 45 min. La fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 92B (2,5 g, 9,39 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color rosa. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 6,67 (s, 1H), 6,62 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 5,00 (s a, 1H), 3,95 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,37 (s a, 2H), 2,16 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 1,34 min, MS (ESI) m/z : 167 [M+1-Boc] $^+$.

Intermedio 92C: 2-(2-amino-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo



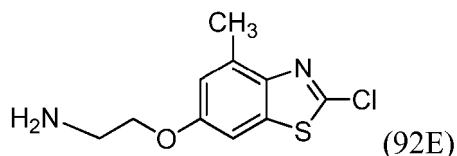
A una solución del Intermedio 92B (2,5 g, 9,39 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió tiocianato de amonio (1,072 g, 14,08 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota (5 min) tribromuro de benciltrimetilamonio (3,66 g, 9,39 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS indicó una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se eliminó por filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto se precipitó en metanol, se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo para dar el Intermedio 92C (2,8 g, 8,66 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,02 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,57 min, MS (ESI) m/z : 324 (M+H) $^+$.

Intermedio 92D: 2-(2-cloro-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo



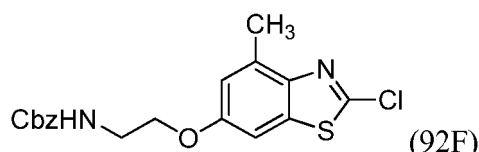
A una solución agitada del Intermedio 92C (2,8 g, 8,66 mmol) y cloruro de cobre (II) (1,029 g, 10,39 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió nitrito de *terc*-butilo (1,487 ml, 11,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El acetonitrilo se eliminó al vacío, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2 x), bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el aceite de color negro en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 92D (1,75 g, 5,10 mmol, rendimiento del 59,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 7,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 2,5; 0,8 Hz, 1H), 5,00 (s a, 1H), 4,05 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,21 min, MS (ESI) m/z : 343 (M+H) $^+$.

Intermedio 92E: 2-(2-cloro-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etanamina



A una solución del Intermedio 92D (100 mg, 0,292 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió TFA (1,124 ml, 14,58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el material residual se diluyó con EtOAc y NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró para dar el Intermedio 92E (70 mg, 0,288 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06-6,84 (m, 1H), 4,19 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,28 (s a, 2H), 2,58 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,43 min, MS (ESI) m/z : 243 (M+H) $^+$.

Intermedio 92F: 2-(2-(2-(benzylcarbamoyl)ethoxy)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ilo)etilcarbamato de bencilo

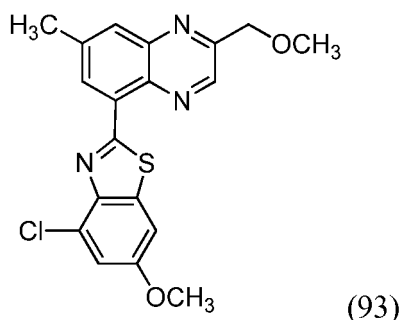


A una solución agitada del Intermedio 92E (70 mg, 0,288 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió bicarbonato sódico (1,154 ml, 2 M, 2,307 mmol). Se añadió gota a gota CBz-Cl (0,049 ml, 0,346 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-60 % en hexanos durante 15 min. El producto deseado se recogió y se concentró para dar el Intermedio 92F (100 mg, 0,265 mmol, rendimiento del 92 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,38-7,35 (m, 5H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,25 (s a, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,07 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,64 (c, J = 5,3 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,22 min, MS (ESI) m/z : 377 (M+H) $^+$.

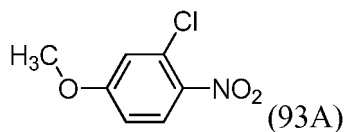
Ejemplo 92:

Al Intermedio I-2 (30 mg, 0,129 mmol), el Intermedio 92F (58,5 mg, 0,155 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (5,28 mg, 6,46 μmol) se les añadieron tolueno (3 ml), EtOH (1 ml) y carbonato sódico (0,129 ml, 2 M, 0,259 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 $^\circ\text{C}$ durante 40 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron 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 una columna ISCO de 40 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. La muestra se purificó adicionalmente por LC/MS preparativa (método D, B al 50-90 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 92 (42 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 61,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,36 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,00 (s a, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,10 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,48-3,41 (m, 5H), 2,74 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,50 min, MS (ESI) m/z : 529,2 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 93 4-cloro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol

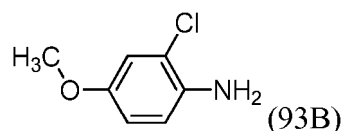


Intermedio 93A: 2-cloro-4-metoxi-1-nitrobenceno



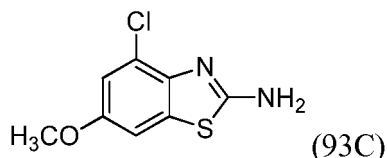
A una solución de 2-cloro-4-fluoro-1-nitrobenzono (220 mg, 1,253 mmol) en THF (2 ml) se le añadió metóxido sódico (7,52 ml, 0,5, 3,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se inactivó con cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos durante 12 min usando un cartucho de gel de sílice de 12 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 93A (230 mg, 1,226 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un líquido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 9,2; 2,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,80 min, MS (ESI) m/z : 188 (M+H) $^+$.

Intermedio 93B: 2-cloro-4-metoxianilina

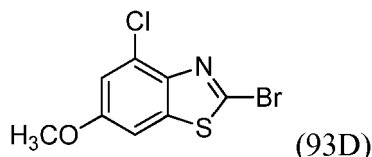


A una solución del Intermedio 93A (230 mg, 1,226 mmol) en MeOH (6,0 ml) se le añadieron cloruro de amonio (1312 mg, 24,52 mmol) y polvo de cinc (802 mg, 12,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El MeOH se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se recogió, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 93B (193 mg, 1,225 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 6,86 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 6,76-6,64 (m, 2H), 3,74 (d, J = 3,1 Hz, 3 H). LC-MS: método C, TR = 0,8 min, MS (ESI) m/z : 158 (M+H) $^+$.

Intermedio 93C: 4-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina



A una solución del Intermedio 93B (190 mg, 1,206 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) se le añadió tiocianato de amonio (161 mg, 2,110 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota (5 min) tribromuro de benciltrimetilamonio (635 mg, 1,628 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El acetonitrilo se eliminó al vacío. La mezcla se diluyó con EtOAc, y THF/bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se eliminó por filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 93C (250 mg, 1,165 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,38 min, MS (ESI) m/z : 215 (M+H) $^+$. Intermedio 93D: 2-bromo-4-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol

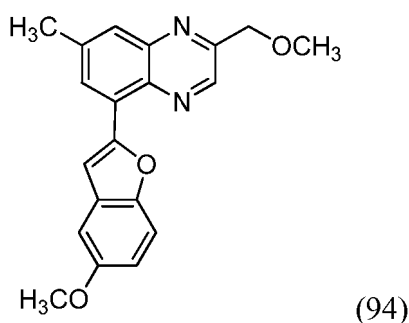


A una solución de bromuro de cobre (II) (0,21 g, 1,51 mmol) en acetonitrilo (8 ml) a 40 °C se le añadió nitrito de *terc*-butilo (0,200 ml, 1,514 mmol) seguido del Intermedio 93C (250 mg, 1,165 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó a 40 °C durante 2,0 h. Los análisis por HPLC y LCMS indicaron una conversión completa del material de partida. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado y salmuera. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 93D (215 mg, 0,772 mmol, rendimiento del 66,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,08 min, MS (ESI) m/z : 279,9 (M+H) $^+$.

Ejemplo 93:

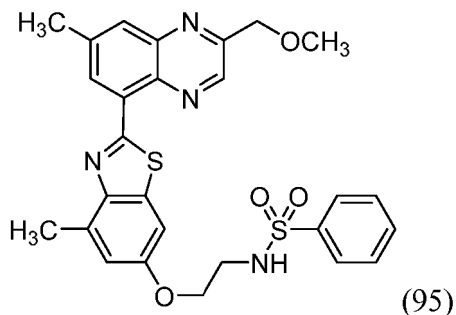
Al Intermedio I-2 (11 mg, 0,047 mmol), el Intermedio 93D (15,85 mg, 0,057 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (1,936 mg, 2,370 μ mol) se les añadieron tolueno (3 ml), EtOH (1 ml) y carbonato sódico (0,047 ml, 2 M, 0,095 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 40 min. El análisis por LCMS indicó una reacción limpia. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 45-85 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 93 (3,3 mg, 8,47 μ mol, rendimiento del 17,86 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,50 min, MS (ESI) m/z : 386,1 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 94 5-(5-metoxibenzofuran-2-il)-2-(metoximetil)-7-metilquinoxalina

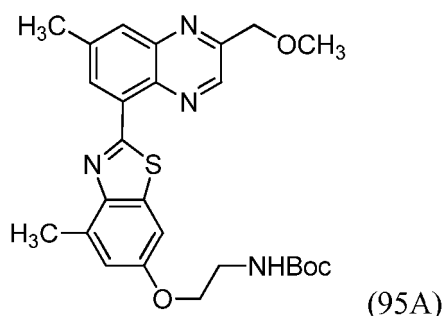


Al Intermedio I-2E (5 mg, 0,019 mmol), ácido (5-metoxibenzofuran-2-il)borónico (4,31 mg, 0,022 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (0,764 mg, 0,936 μ mol) se les añadieron tolueno (0,75 ml), EtOH (0,25 ml) y carbonato sódico (0,019 ml, 2 M, 0,037 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 40 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D; B al 50-90 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 94 (5,1 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 75,0 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,31 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,47 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,36 min, MS (ESI) m/z : 335,10 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 92 %.

EJEMPLO 95 N-(2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)benzenosulfonamida

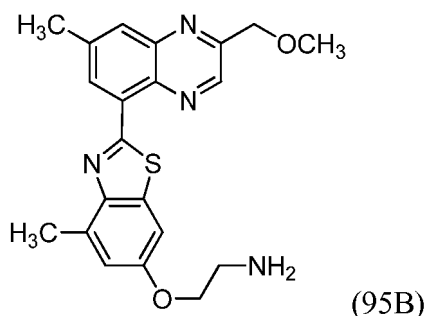


Intermedio 95A: 2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)etilcarbamato de *tert*-butilo



Al Intermedio I-2 (40 mg, 0,172 mmol), el Intermedio 92D (59,1 mg, 0,172 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (7,04 mg, 8,62 μ mol) se les añadieron tolueno (0,75 ml), EtOH (0,25 ml) y carbonato sódico (0,172 ml, 2 M, 0,345 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 40 min. El análisis por LCMS indicó una reacción limpia. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron 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 una columna ISCO de 40 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 95A (80 mg, 0,162 mmol, rendimiento del 94 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,06 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,23 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (s a, 1H), 5,07 (s a, 1H), 4,83 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 5H), 2,83 (s, 3H), 2,70 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,50 min, MS (ESI) m/z : 495 (M+H) $^+$.

Intermedio 95B: 2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etanamina

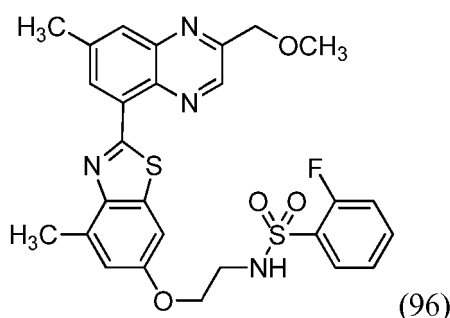


A una solución del Intermedio 95A (18 mg, 0,036 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió 2,6-lutidina (16,95 μ l, 0,146 mmol) seguido de TMS-OTf (13,15 μ l, 0,073 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadió otra porción de TMS-OTf (13,15 μ l, 0,073 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró para dar el Intermedio 95B (14,2 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 98 %). La muestra se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,06 (s, 1H), 8,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 2,4; 0,9 Hz, 1H), 4,82-4,81 (m, 2H), 4,15 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,43 min, MS (ESI) m/z : 243 (M+H) $^+$.

Ejemplo 95:

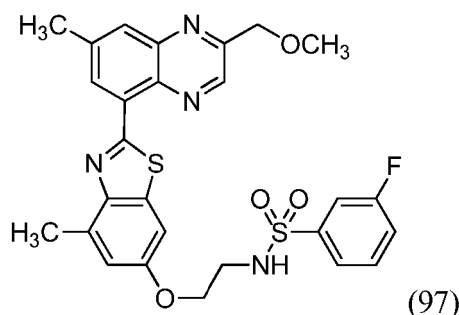
A una solución del Intermedio 95B (14,20 mg, 0,036 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,063 ml, 0,360 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (5,57 μ l, 0,043 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con 0,2 ml de MeOH. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 50-90 % durante 12 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 95 (3,3 mg, 6,05 μ mol, rendimiento del 16,80 %). ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 9,06 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,97-7,84 (m, 3H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,04 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,35 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,43 min, MS (ESI) m/z : 535,15 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 96 2-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida



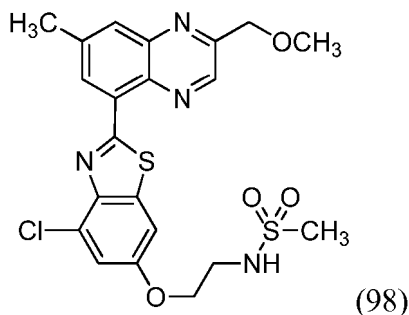
A una solución del Intermedio 95B (8 mg, 0,020 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,035 ml, 0,203 mmol) y cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (4,74 mg, 0,024 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 50-90 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 96 (4,2 mg, 7,60 μ mol, rendimiento del 37,5 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 7,6; 1,7 Hz, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 6,76 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,05 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,35-3,33 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 3H), 2,68 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,38 min, MS (ESI) m/z : 553,1 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 97
3-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)benzenosulfonamida

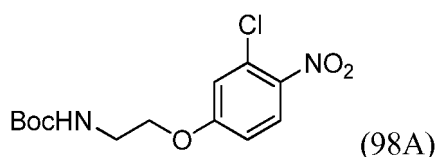


A una solución del Intermedio 95B (8 mg, 0,020 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,035 ml, 0,203 mmol) y cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo (4,74 mg, 0,024 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 50-90 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 97 (4,1 mg, 7,34 μ mol, rendimiento del 36,2 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,14 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,73-7,61 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,26 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,38 min, MS (ESI) m/z : 553,1 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 98 N-(2-(4-cloro-2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)metanosulfonamida

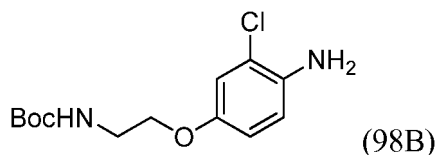


Intermedio 98A: 2-(3-cloro-4-nitrofenoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



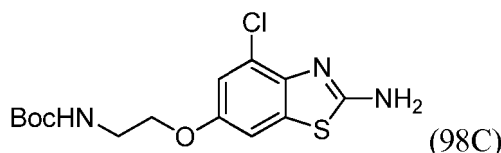
A una solución de (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (3,67 g, 22,79 mmol) en THF (30 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida sódica 1 N en THF (25,06 ml, 25,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 2-cloro-4-fluoro-1-nitrobenceno (2 g, 11,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se inactivó con cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 45 % en hexanos durante 15 min usando un cartucho de gel de sílice de 120 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 98A (3,6 g, 11,37 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,10-7,87 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,57 (c, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,04 min, MS (ESI) *m/z*: 217 [M+1-Boc]⁺.

Intermedio 98B: 2-(4-amino-3-clorofenoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



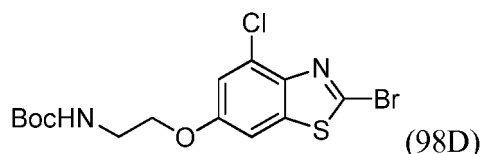
A una solución del Intermedio 98A (3,6 g, 11,37 mmol) en MeOH (6,0 ml) se le añadieron cloruro de amonio (7,30 g, 136 mmol) y polvo de cinc (4,46 g, 68,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El MeOH se eliminó. El residuo se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se recogió, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 98B (2,9 g, 10,11 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,80-6,65 (m, 2H), 3,94 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,49 (c, *J* = 4,9 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 1,52 min, MS (ESI) *m/z*: 187 [M+1-Boc]⁺.

Intermedio 98C: 2-(2-amino-4-clorobenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



Al Intermedio 98B (2,9 g, 10,11 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió tiocianato de amonio (1,347 g, 17,70 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota (5 min) tribromuro de benciltrimetilamonio (5,32 g, 13,65 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El acetonitrilo se eliminó. El material residual se diluyó con EtOAc y bicarbonato sódico saturado, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 98C (2,8 g, 8,14 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,97 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 1,71 min, MS (ESI) *m/z*: 344 (M+H)⁺.

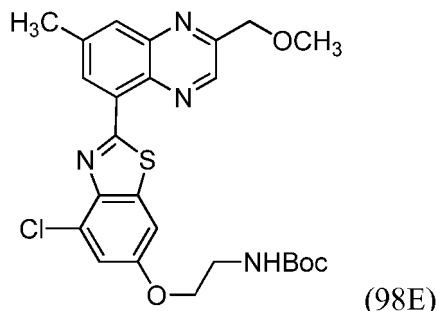
Intermedio 98D: 2-(2-bromo-4-clorobenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



A una solución de bromuro de cobre (II) (1,402 g, 9,77 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 40 °C se le añadió nitrito de *tert*-butilo (1,399 ml, 10,59 mmol) seguido del Intermedio 98C (2,8 g, 8,14 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó

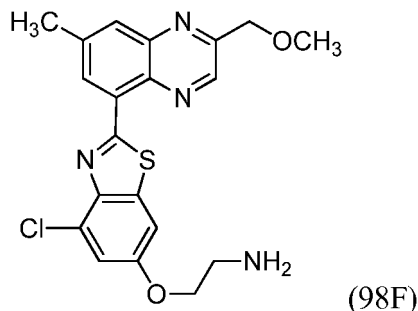
a 40 °C durante 2,0 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado y salmuera. Después de la evaporación del disolvente, la muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 98D (240 mg, 0,589 mmol, rendimiento del 7,23 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,56 (c, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,21 min, MS (ESI) *m/z*: 406,9 y 408,9 (M+H)⁺.

Intermedio 98E: 2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo



Al Intermedio I-2 (40 mg, 0,172 mmol), el Intermedio 98D (70,3 mg, 0,172 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (7,04 mg, 8,62 μmol) se les añadieron tolueno (1,5 ml), EtOH (0,5 ml) y carbonato sódico (0,172 ml, 2 M, 0,345 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 40 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron 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 una columna ISCO de 40 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 98E (85 mg, 0,165 mmol, rendimiento del 96 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (s a, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,54 min, MS (ESI) *m/z*: 515 (M+H)⁺.

Intermedio 98F: 2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etanamina



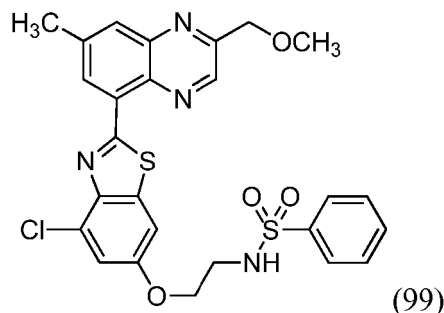
A una solución del Intermedio 98E (85 mg, 0,165 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió 2,6-lutidina (0,058 ml, 0,495 mmol) seguido de TMS-OTf (0,135 ml, 0,75 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. Al material residual se le añadió 1 ml de MeOH, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se concentró para dar el Intermedio 98F (65 mg, 0,157 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. La muestra en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,04 (s, 1H), 8,90-8,82 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,10 (s a, 2H), 2,69 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,91 min, MS (ESI) *m/z*: 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 98:

A una solución del Intermedio 98F (12,45 mg, 0,03 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,052 ml, 0,300 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (4,12 mg, 0,036 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se interrumpió con agua y el disolvente se eliminó. El material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 55-95 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 98 (6,2 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 41,9 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d,

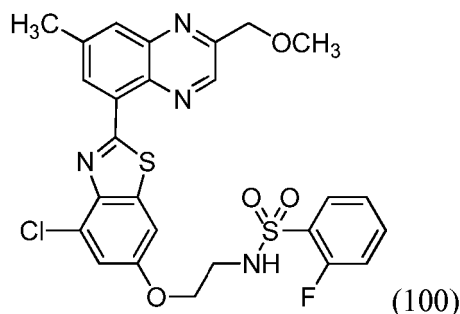
$J = 0,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,18 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,10 min, MS (ESI) m/z : 493,10 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

5 EJEMPLO 99 N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida



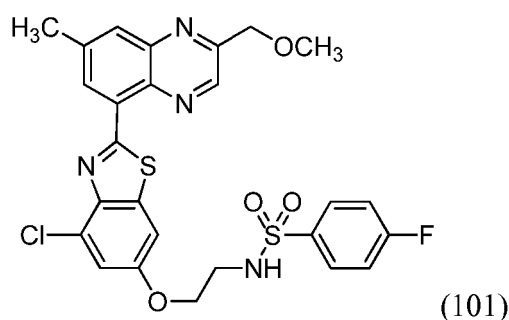
10 A una solución del Intermedio 98F (12,45 mg, 0,03 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,052 ml, 0,300 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (6,36 mg, 0,036 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con agua y el disolvente se eliminó. El material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 55-100 % durante 11 min, y después una parada de 4 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 99 (7,0 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 41,6 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,69-7,54 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,08 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,22 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,38 min, MS (ESI) m/z : 555,2 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

20 EJEMPLO 100 N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-2-fluorobencenosulfonamida



25 A una solución del Intermedio 98F (12,45 mg, 0,03 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,052 ml, 0,300 mmol) y cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (7,01 mg, 0,036 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con agua y el disolvente se eliminó. El material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 55-100 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 100 (7,6 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 44,2 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (td, $J = 7,8$; 1,5 Hz, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,09 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,36 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,69 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,38 min, MS (ESI) m/z : 573,1 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

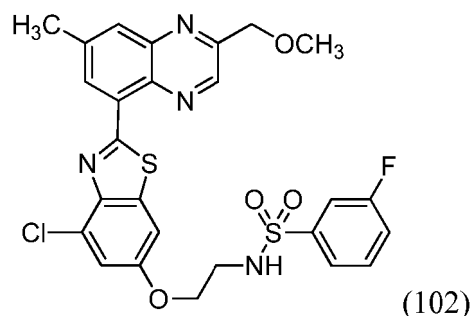
35 EJEMPLO 101 N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida



A una solución del Intermedio 98F (14,52 mg, 0,035 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,061 ml, 0,350 mmol) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (8,17 mg, 0,042 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con agua y el disolvente se eliminó. El material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 55-100 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 101 (11,3 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 56,3 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,09 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,23 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,38 min, MS (ESI) m/z: 573,1 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

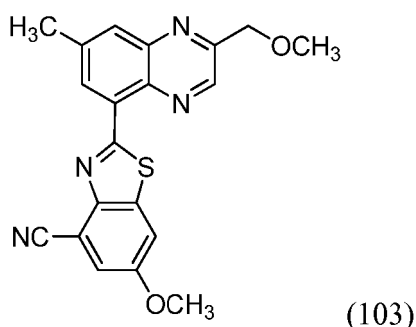
EJEMPLO 102
fluorobencenosulfonamida

N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-3-

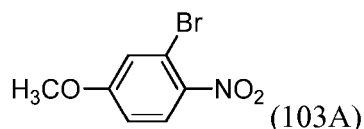


A una solución del Intermedio 98F (12,45 mg, 0,03 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,052 ml, 0,300 mmol) y cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo (7,01 mg, 0,036 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con agua y el disolvente se eliminó. El material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 55-100 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 102 (7,5 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 42,8 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,75-7,59 (m, 4H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,09 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,27 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,41 min, MS (ESI) m/z: 573,1 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 103 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-carbonitrilo

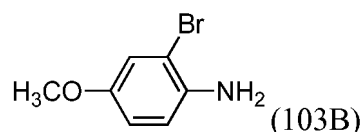


Intermedio 103A: 2-bromo-4-metoxi-1-nitrobenzoceno



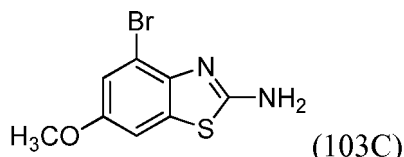
A una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno (2 g, 9,09 mmol) en THF (30 ml) se le añadió metóxido sódico (1,48 g, 27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el material residual se diluyó con EtOAc y se inactivó con cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos durante 40 min usando un cartucho de gel de sílice de 120 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 103A (1,7 g, 7,33 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,82 min, MS (ESI) *m/z*: 231,9 y 233,9 (M+H)⁺.

Intermedio 103B: 2-bromo-4-metoxianilina



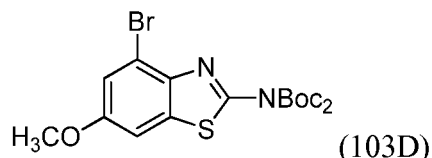
A una solución del Intermedio 103A (1,7 g, 7,33 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadieron cloruro de amonio (7,84 g, 147 mmol) y polvo de cinc (4,79 g, 73,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó una reacción limpia. El MeOH se eliminó. El residuo se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se recogió, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 103B (1,3 g, 6,43 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,76-6,70 (m, 2H), 3,79 (s a, 2H), 3,74 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 0,80 min, MS (ESI) *m/z*: 202 y 204 (M+H)⁺.

Intermedio 103C: 4-bromo-6-metoxibenzotiazol-2-amina



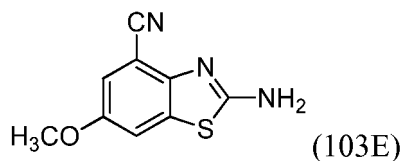
A una mezcla del Intermedio 103B (1,3 g, 6,43 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió tiocianato de amonio (0,857 g, 11,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota (5 min) tribromuro de benciltrimetilamonio (3,39 g, 8,69 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El acetonitrilo se eliminó. La mezcla se diluyó con EtOAc, y bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se eliminó por filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 103C (1,5 g, 5,79 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: método C, TR = 1,41 min, MS (ESI) *m/z*: 259 y 261 (M+H)⁺.

Intermedio 103D: N-(4-bromo-6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de *tert*-butilo



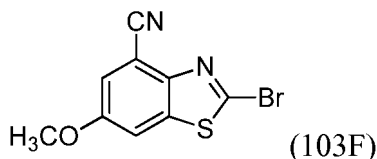
A una solución del Intermedio 103C (1,2 g, 4,63 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron DMAP (566 mg, 4,63 mmol) y Boc₂O (3032 mg, 13,89 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de argón durante el fin de semana. La mezcla se repartió en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-50 %/hexanos durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 103D (400 mg, 0,871 mmol, rendimiento del 18,80 %). LC-MS: método C, TR = 2,40 min, MS (ESI) *m/z*: 302,9 y 304,9 (M+H-Boc)⁺.

Intermedio 103E: 2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carbonitrilo



Una mezcla del Intermedio 103D (100 mg, 0,218 mmol), cianuro de cinc (25,6 mg, 0,218 mmol), trifluoroacetato de paladio (II) (5,79 mg, 0,017 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (13,88 mg, 0,035 mmol) y polvo de cinc (4,27 mg, 0,065 mmol) en DMA (1,5 ml) se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 20 min. Se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió para dar el intermedio protegido con di-boc (50 mg, 0,123 mmol, rendimiento del 56,6 %) en forma de un aceite incoloro. El intermedio se disolvió de nuevo en 1 ml de DCM y se añadió TFA (0,839 ml, 10,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó y el material residual se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 103E (24 mg, 0,117 mmol, rendimiento del 53,7 %). ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,51 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,42 min, MS (ESI) *m/z*: 206 (M+H)⁺.

Intermedio 103F: 2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carbonitrilo



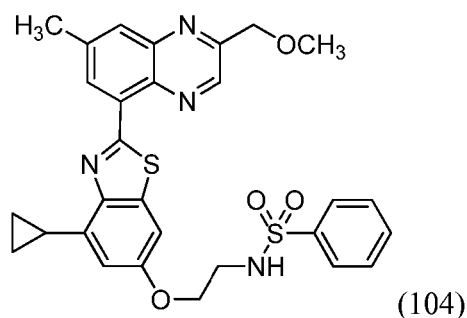
A una solución agitada de bromuro de cobre (II) (20,13 mg, 0,140 mmol) y el Intermedio 103E (24 mg, 0,117 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió nitrito de *tert*-butilo (0,020 ml, 0,152 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 4,0 h. Los análisis por TLC y LCMS indicaron una reacción limpia. El acetonitrilo se eliminó al vacío, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2 x), bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el material en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 20 min. Se obtuvo el Intermedio 103F (15 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 47,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,79 min, MS (ESI) *m/z*: 268,9 y 270,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 103:

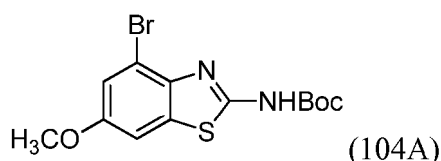
Al Intermedio I-2 (9,5 mg, 0,041 mmol), el Intermedio 103F (11,02 mg, 0,041 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (1,672 mg, 2,047 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml), EtOH (0,25 ml) y carbonato sódico (0,041 ml, 2 M, 0,082 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 40 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 45-90 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 103 (1,7 mg, 4,34 μmol, rendimiento del 10,59 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (s a, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,31 min, MS (ESI) *m/z*: 377,1 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 104
iloxi)etil)bencenosulfonamida

N-(2-(4-ciclopropil-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-

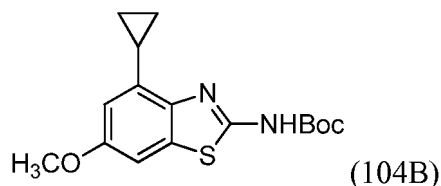


Intermedio 104A: 4-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



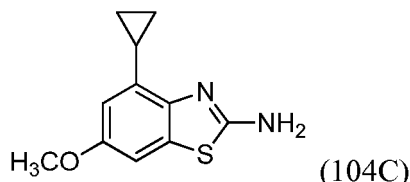
A una solución del Intermedio 103D (300 mg, 0,653 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (0,101 ml, 1,306 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ saturado, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el Intermedio 104A (235 mg, 0,654 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,24-7,20 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,56 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,30 min, MS (ESI) *m/z*: 359 y 360,9 (M+H)⁺.

Intermedio 104B: 4-ciclopropil-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



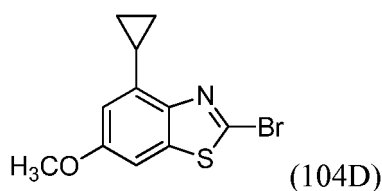
Una solución del Intermedio 104A (30 mg, 0,084 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (6,82 mg, 8,35 μmol) en THF (1 ml) se desgasificó durante 2 min. A esta solución se le añadió bromuro de ciclopropilcinc (II) (0,835 ml, 0,5 M en THF, 0,418 mmol). El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El residuo en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 15 min. Se obtuvo el Intermedio 104B (26 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite incoloro. LC-MS: método C, TR = 2,33 min, MS (ESI) *m/z*: 321 (M+H)⁺.

Intermedio 104C: 4-ciclopropil-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina



A una solución del Intermedio 104B (125 mg, 0,390 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (3,01 ml, 39,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el material residual se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ saturado, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el Intermedio 104C (80 mg, 0,363 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,19 (s a, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,57-2,43 (m, 1H), 1,14-0,99 (m, 2H), 0,86-0,74 (m, 2H). LC-MS: método C, TR = 1,46 min, MS (ESI) *m/z*: 221 (M+H)⁺.

Intermedio 104D: 2-bromo-4-ciclopropil-6-metoxibenzo[d]tiazol



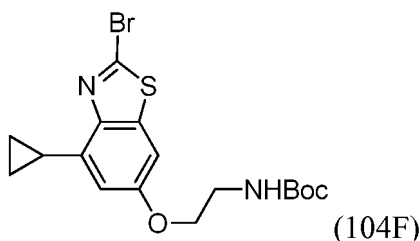
5 A una solución agitada de bromuro de cobre (II) (188 mg, 1,307 mmol) y el Intermedio 104C (240 mg, 1,089 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió nitrito de *tert*-butilo (0,187 ml, 1,416 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El acetonitrilo se eliminó, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2 x), bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el aceite en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 104D (180 mg, 0,633 mmol, rendimiento del 58,1 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,73 (s, 1H), 1,20-1,06 (m, 2H), 0,93-0,81 (m, 2H). LC-MS: método C, TR = 2,26 min, MS (ESI) *m/z*: 283,9 y 285,9. (M+H)⁺.

Intermedio 104E: 2-bromo-4-ciclopropilbenzo[d]tiazol-6-ol



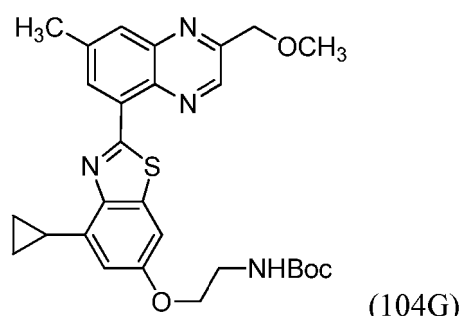
15 A una solución del Intermedio 104D (150 mg, 0,528 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió tribromuro de boro (1,056 ml, 1,0 M en DCM, 1,056 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se inactivó con hielo y NaHCO₃ saturado, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 104E (100 mg, 0,37 mmol, rendimiento del 70,2 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 2,60 (tt, *J* = 8,5; 5,2 Hz, 1H), 1,14-1,03 (m, 2H), 0,90-0,78 (m, 2H). LC-MS: método C, TR = 2,01 min, MS (ESI) *m/z*: 269,9 y 271,9 (M+H)⁺.

25 Intermedio 104F: 2-(2-bromo-4-ciclopropilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



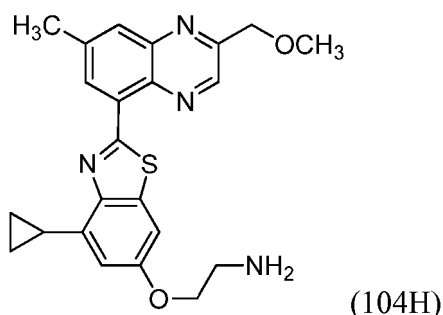
30 Una solución de DIAD (0,108 ml, 0,555 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla del Intermedio 104E (50 mg, 0,185 mmol), (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (35,8 mg, 0,222 mmol) y trifenilfosfina (97 mg, 0,370 mmol) en tolueno (1 ml) a 110 °C. La mezcla se agitó a 110 °C durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 104F (70 mg, 0,169 mmol, rendimiento del 92 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,55 (c, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,80-2,65 (m, 1H), 1,48-1,42 (m, 9H), 1,16-1,08 (m, 2H), 0,91-0,82 (m, 2H). LC-MS: método C, TR = 2,35 min, MS (ESI) *m/z*: 412,9 y 414,9 (M+H)⁺.

40 Intermedio 104G: 2-(4-ciclopropil-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



Al Intermedio I-2 (35 mg, 0,151 mmol), el Intermedio 104F (62,3 mg, 0,151 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (6,16 mg, 2 M, 7,54 μ mol) se les añadieron 5 tolueno (0,75 ml), EtOH (0,25 ml) y carbonato sódico (0,151 ml, 0,302 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 40 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron 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 una 10 columna ISCO de 12 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 104G (70 mg, 0,108 mmol, rendimiento del 71,3 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,02 (s a, 1H), 6,58 (s a, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,04 (s a, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,17 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,00 (s a, 2H). LC-MS: método C, TR = 2,50 min, MS (ESI) m/z : 521 (M+H) $^+$. 15

Intermedio 104H: 2-(4-ciclopropil-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etanamina



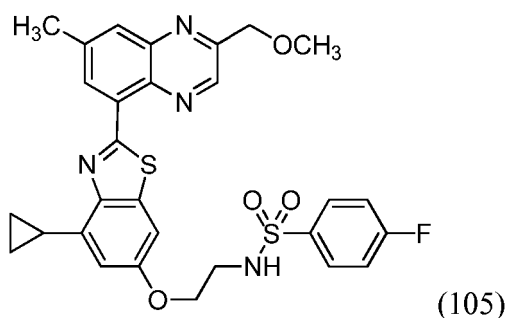
A una solución del Intermedio 104G (65 mg, 0,125 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió 2,6-lutidina (43,6 μ l, 0,375 mmol) seguido de TMS-OTf (90 μ l, 0,499 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el Intermedio 104H (52,5 mg, 0,125 mmol, rendimiento del 100 %). LC-MS: método C, TR = 2,01 min, MS (ESI) m/z : 421 (M+H) $^+$. 25

Ejemplo 104:

A una solución del Intermedio 104H (14 mg, 0,033 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,058 ml, 0,333 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (5,15 μ l, 0,040 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con 0,2 ml de MeOH. El disolvente se eliminó. El material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 50-90 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %).

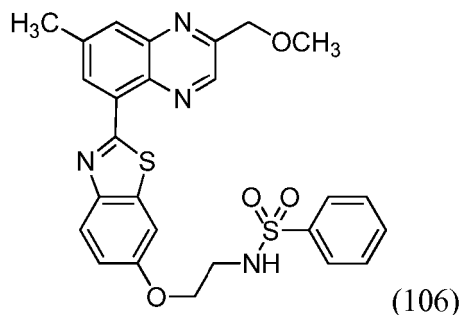
Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 104 (4,8 mg, 8,56 μ mol, rendimiento del 25,7 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,68-7,57 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,04 (s a, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,19 (s a, 2H), 2,93 (s a, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 0,97 (d, J = 3,3 Hz, 2H). LC-MS: método C, TR = 2,53 min, MS (ESI) m/z : 561,20 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 % 35

EJEMPLO 105 N-(2-(4-ciclopropil-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida 40

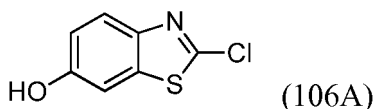


A una solución del Intermedio 104H (16 mg, 0,038 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,066 ml, 0,380 mmol) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (8,89 mg, 0,046 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con 0,2 ml de MeOH. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 50-90 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 105 (8,4 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 38,2 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,02 (s a, 2H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,04 (s a, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,21 (s a, 2H), 2,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,70-2,66 (m, 3H), 1,17 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 0,97 (d, J = 2,5 Hz, 2H). LC-MS: método C, TR = 2,54 min, MS (ESI) m/z : 579,20 ($M+H$) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 106 N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)benzenosulfonamida

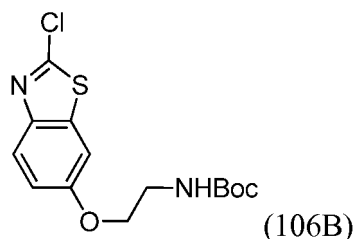


Intermedio 106A: 2-clorobenzo[d]tiazol-6-ol



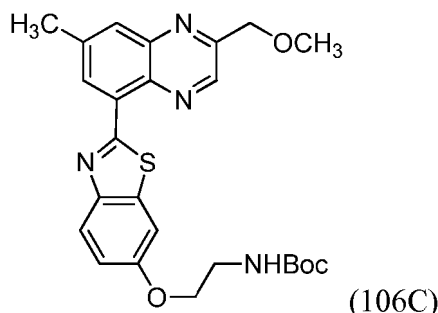
Se añadió cloruro de aluminio (7,01 g, 52,6 mmol) a una solución de 2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol (3,5 g, 17,53 mmol) en tolueno (80 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante 1,5 h. El análisis por TLC indicó una conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1,0 N enfriado con hielo (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x), bicarbonato sódico saturado (3 x) y agua (3 x) y se secó al aire durante 1,0 h al vacío. Se secó adicionalmente a alto vacío durante una noche para dar el Intermedio 106A (2,9 g, 15,62 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color gris pálido. La muestra en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H). LC-MS: método C, TR = 1,65 min, MS (ESI) m/z : 185,8 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 106B: 2-(2-clorobenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



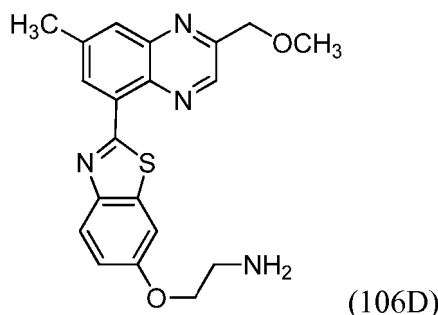
Una solución de DIAD (0,943 ml, 4,85 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió gota a gota a una mezcla del Intermedio 106A (300 mg, 1,616 mmol), (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (313 mg, 1,939 mmol) y trifenilfosfina (848 mg, 3,23 mmol) en tolueno (10 ml) a 110 °C. La mezcla se convirtió en una solución limpia y se agitó a 110 °C durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 106B (620 mg, 1,508 mmol, rendimiento del 93 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,9; 2,5 Hz, 1H), 5,12-4,94 (m, 2H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,57 (c, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,51-1,42 (m, 9H). LCMS: método C, TR = 2,49 min, MS (ESI) *m/z*: 329 (M+H)⁺.

Intermedio 106C: 2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



Al Intermedio 1-2 (35 mg, 0,151 mmol), el Intermedio 106B (62,0 mg, 0,151 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (6,16 mg, 7,54 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml), EtOH (0,25 ml) y carbonato sódico (0,151 ml, 2 M, 0,302 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron 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 una columna ISCO de 40 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 106C (63 mg, 0,119 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,39 (s, 9 H). LC-MS: método C, TR = 2,40 min, MS (ESI) *m/z*: 481 (M+H)⁺.

Intermedio 106D: 2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etanamina



A una mezcla del Intermedio 106C (60 mg, 0,125 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió 2,6-lutidina (43,6 μl, 0,375 mmol) seguido de TMS-OTf (90 μl, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el Intermedio 106D (45 mg, 0,118 mmol, rendimiento del 95 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,09 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 9,0; 2,4 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 2,70 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,74 min, MS (ESI) *m/z*: 381 (M+H)⁺.

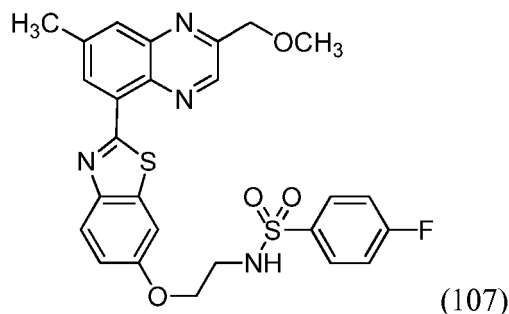
Ejemplo 106:

A una solución del Intermedio 106D (14 mg, 0,037 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,064 ml, 0,368 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (5,69 μl, 0,044 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con 0,2 ml de MeOH. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 40-80 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron

y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 106 (10,7 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 55,9 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (s a, 1H), 8,79 (s a, 1H), 8,12-7,94 (m, 3H), 7,85 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,69-7,53 (m, 4H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,81 (s a, 2H), 4,08 (s a, 2H), 3,47 (s a, 3H), 3,22 (s a, 2H), 2,68 (s a, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,25 min, MS (ESI) m/z : 521,15 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

5

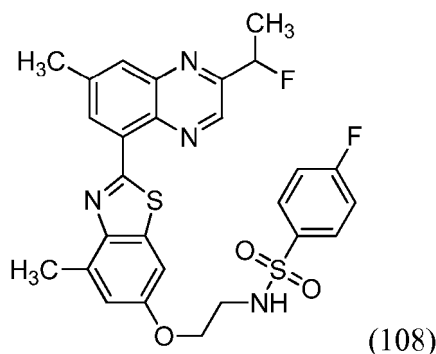
EJEMPLO 107 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida



10 A una solución del Intermedio 106D (16 mg, 0,042 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,073 ml, 0,421 mmol) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (9,82 mg, 0,050 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con 0,2 ml de MeOH. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 40-80 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 107 (16,3 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 70,5 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (s a, 1H), 8,79 (s a, 1H), 8,09-7,97 (m, 3H), 7,90 (s a, 2H), 7,66 (s a, 1H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,81 (s a, 2H), 4,08 (s a, 2H), 3,47 (m, 3H), 3,23 (s a, 2H), 2,68 (s a, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,25 min, MS (ESI) m/z : 539,15 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 98 %.

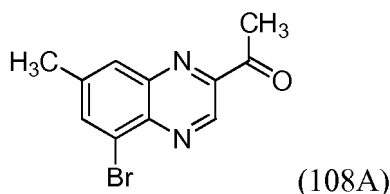
20

EJEMPLO 108 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(1-fluoroetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida



25

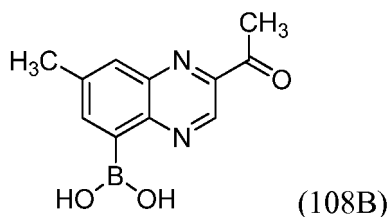
Intermedio 108A: 1-(5-bromo-7-metilquinoxalin-2-il)etanona



30 A una suspensión de 5-bromo-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,067 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadieron N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (DMEDA) (0,126 ml, 1,174 mmol) y trimetilaluminio (1,601 ml, 3,20 mmol) gota a gota en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-80 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 108A (250 mg, 0,943 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,50 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 1,7; 1,0 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,99 min, MS (ESI) m/z : 265 y 267 (M+H) $^+$.

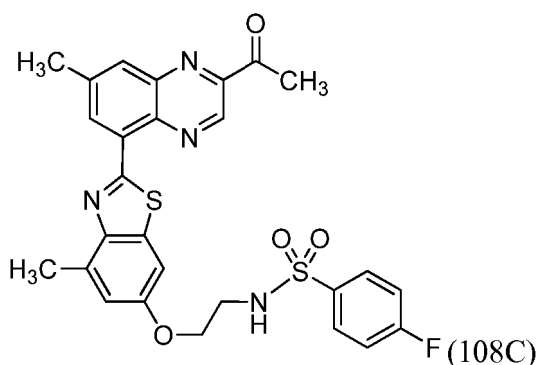
35

Intermedio 108B: ácido 2-acetil-7-metilquinoxalin-5-ilborónico



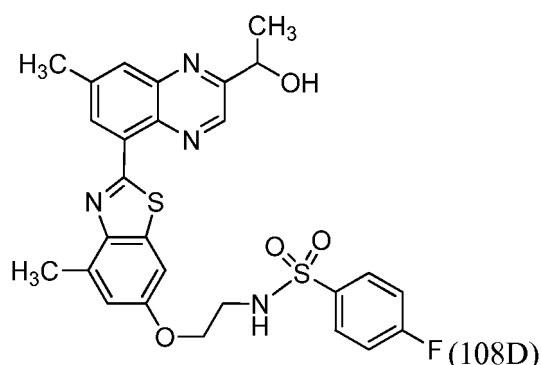
5 Una mezcla del Intermedio 108A (80 mg, 0,302 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (123 mg, 0,483 mmol), acetato potásico (59,2 mg, 0,604 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (9,86 mg, 0,012 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 108B (69,0 mg, 0,3 mmol) que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: método C, TR = 1,94 min, MS (ESI) m/z : 231 (M+H)⁺ (ácido borónico).

15 Intermedio 108C: N-(2-(2-(2-acetil-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida



20 Al Intermedio 108B (69,0 mg, 0,3 mmol), el Intermedio I-5 (111 mg, 0,250 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (10,21 mg, 0,013 mmol) se les añadieron tolueno (1,5 ml), EtOH (0,5 ml) y carbonato sódico (0,250 ml, 2 M, 0,500 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron 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 una columna ISCO de 12 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 108C (20 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 14,53 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,57 (s, 1H), 9,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 2,0; 0,9 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 3H), 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,04-4,90 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,50 min, MS (ESI) m/z : 551 (M+H)⁺.

35 Intermedio 108D: 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(1-hidroxietil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida

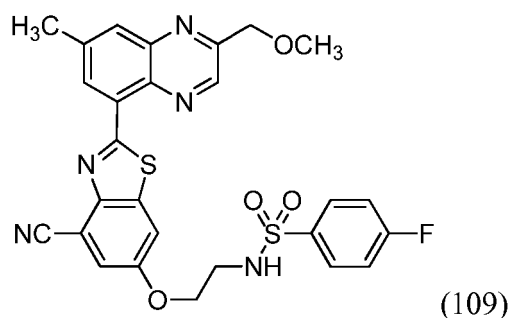


A una solución del Intermedio 108C (20 mg, 0,036 mmol) en MeOH (1,5 ml) y THF (0,5 ml) se le añadieron CeCl_3 (13,53 mg, 0,036 mmol) y NaBH_4 (5,50 mg, 0,145 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Los análisis por TLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH_4Cl y EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el Intermedio 108D (20 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 100 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s a, 1H), 8,78 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 7,90 (s a, 2H), 7,45 (d, J = 16,8 Hz, 3H), 6,86 (s a, 1H), 5,86 (s a, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,05 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,21 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,73 (s a, 3H), 2,68 (s a, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,33 min, MS (ESI) m/z : 553 (M+H) $^+$.

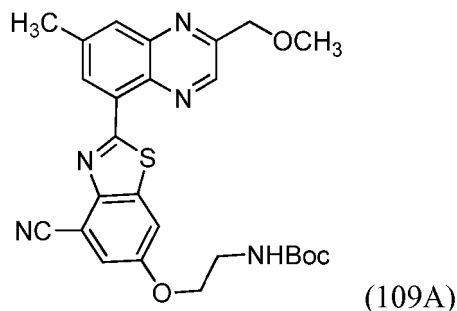
Ejemplo 108:

A una solución del Intermedio 108D (15 mg, 0,027 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (7,17 μl , 0,054 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó de -78 °C a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 , y salmuera y se concentró. La muestra en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 50-90 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 108 (5,3 mg, 9,46 μmol , rendimiento del 34,9 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,06 (s a, 2H), 7,90 (s a, 2H), 7,44 (d, J = 13,5 Hz, 3H), 6,86 (s a, 1H), 6,19-5,98 (m, 1H), 4,05 (s a, 2H), 3,22 (s a, 2H), 2,73 (s a, 3H), 2,69 (s a, 3H), 1,85-1,75 (m, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,70 min, MS (ESI) m/z : 555,10 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 109 N-(2-(4-ciano-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida



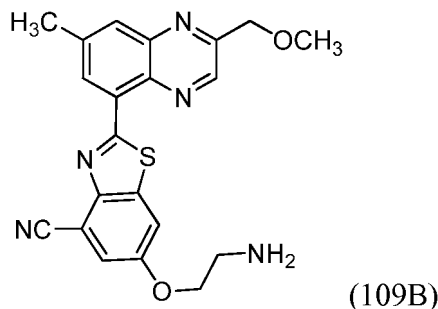
Intermedio 109A: 2-(4-ciano-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo



Una mezcla del Intermedio 98E (60 mg, 0,116 mmol), cianuro de cinc (27,36 mg, 0,232 mmol), trifluoroacetato de

paladio (II) (6,20 mg, 18,64 μmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (14,86 mg, 0,019 mmol) y polvo de cinc (4,57 mg, 0,070 mmol) en DMA (2 ml) se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 109A (10 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 16,98 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,09 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 4,2; 2,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,54 min, MS (ESI) m/z : 506 (M+H) $^+$.

Intermedio 109B: 6-(2-aminoetoxi)-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-carbonitrilo

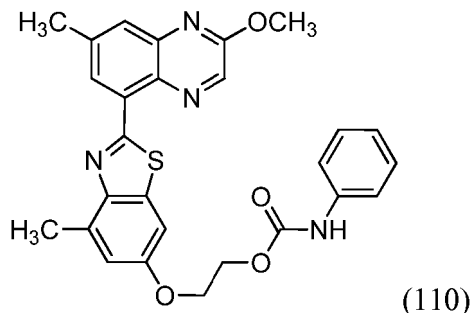


A una mezcla del Intermedio 109A (10 mg, 0,020 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió 2,6-lutidina (6,91 μl , 0,059 mmol) seguido de TMS-OTf (14,30 μl , 0,079 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró para dar el Intermedio 109B que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: método C, TR = 1,83 min, MS (ESI) m/z : 406 (M+H) $^+$.

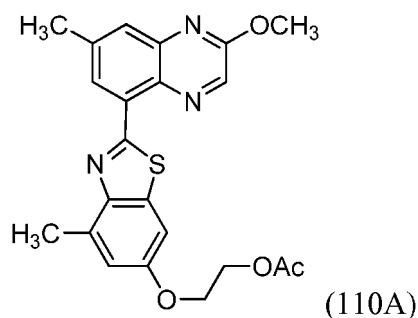
Ejemplo 109:

A una solución del Intermedio 109B en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,034 ml, 0,197 mmol) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (4,61 mg, 0,024 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con 0,2 ml de MeOH. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 45-85 % durante 18 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 109 (0,7 mg, 0,621 μmol , rendimiento del 3,15 %). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,8; 5,2 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 3,2; 2,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,13 (td, J = 5,1, 2,5 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,24 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,20 min, MS (ESI) m/z : 564,20 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 97 %.

EJEMPLO 110 fenilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo

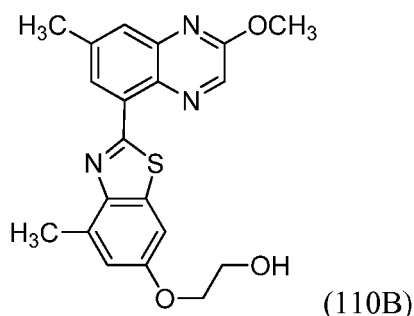


Intermedio 110A: acetato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo



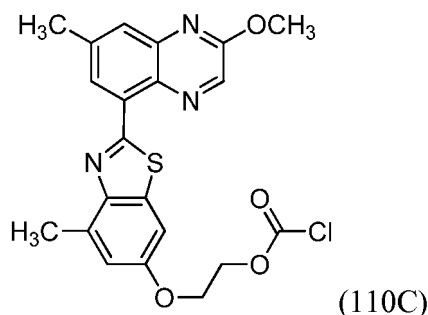
A una solución del Intermedio 35B (125 mg, 0,370 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió carbonato de cesio (362 mg, 1,111 mmol) y después se añadió gota a gota acetato de 2-bromoetilo (0,049 ml, 0,445 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexano durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 110A (150 mg, 0,354 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 2,4; 0,9 Hz, 1H), 4,53-4,43 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,58 min, MS (ESI) m/z : 424 (M+H) $^+$.

Intermedio 110B: 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etanol



A una suspensión del Intermedio 110A (190 mg, 0,449 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió NaOH 1 N (1,346 ml, 1,346 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró para dar el Intermedio 110B (155 mg, 0,394 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,91 (s a, 1H), 4,07 (m, 5H), 3,76 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,41 min, MS (ESI) m/z : 382 (M+H) $^+$.

Intermedio 110C: carbonocloridato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo

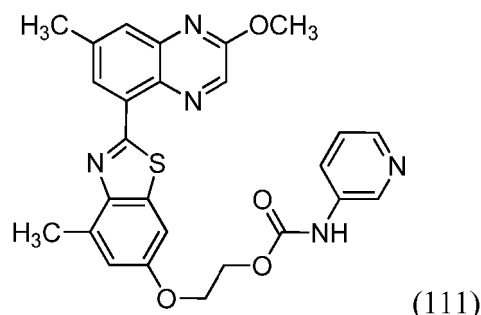


A una solución del Intermedio 110B (150 mg, 0,393 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (1,387 ml, 1,966 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó y la muestra se secó al vacío durante una noche para dar el Intermedio 110C (175 mg, 0,394 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS; método C, TR = 2,73 min, MS (ESI) m/z : 444 (M+H) $^+$.

Ejemplo 110:

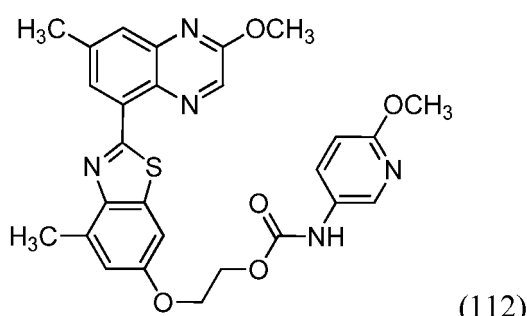
A una solución del Intermedio 110C (20 mg, 0,045 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió anilina (14,69 mg, 0,158 mmol) seguido de DIEA (0,079 ml, 0,451 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC) y se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 70-100 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 110 (8,6 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 37,8 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,47 (s a, 2H), 4,33 (s a, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). LC-MS; método C, TR = 2,80 min, MS (ESI) m/z: 501,20 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 111 piridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo



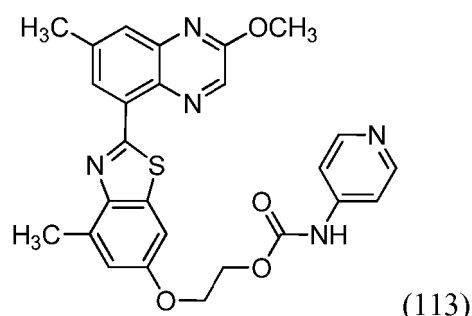
A una solución del Intermedio 110C (20 mg, 0,045 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió piridin-3-amina (14,84 mg, 0,158 mmol) seguido de DIEA (0,079 ml, 0,451 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se eliminó al vacío. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 55-100 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 111 (4,1 mg, 8,17 μmol, rendimiento del 18,14 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s a, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42-7,29 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,50 (s a, 2H), 4,34 (s a, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,78-2,69 (m, 3H), 2,63 (s, 3H). LC-MS; método C, TR = 2,09 min, MS (ESI) m/z: 502,10 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 112 6-metoxipiridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo



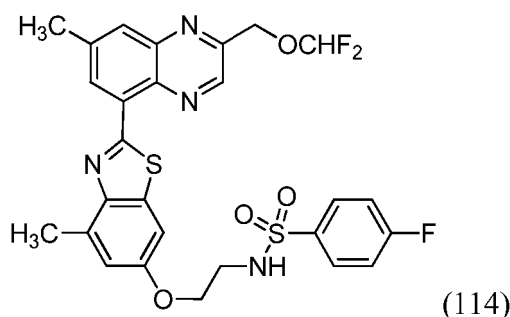
A una solución del Intermedio 110C (20 mg, 0,045 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 6-metoxipiridin-3-amina (19,58 mg, 0,158 mmol) seguido de DIEA (0,079 ml, 0,451 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El análisis por LC/MS indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se eliminó al vacío. La muestra en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 70-100 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 112 (8,6 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 35,2 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47 (s a, 2H), 4,33 (s a, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). LC-MS; método C, TR = 2,52 min, MS (ESI) m/z: 532,25 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 113 piridin-4-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo

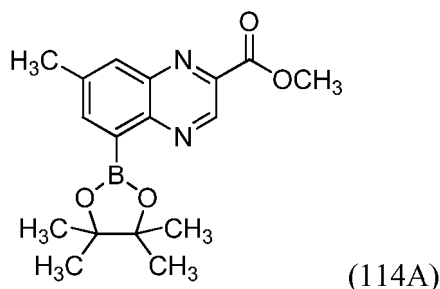


A una solución del Intermedio 110C (20 mg, 0,045 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió piridin-4-amina (14,84 mg, 0,158 mmol) seguido de DIEA (0,079 ml, 0,451 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 55-95 % durante 15 min, y después una parada de 6 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 113 (2,6 mg, 4,98 μmol , rendimiento del 11,05 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,51 (s a, 2H), 4,35 (s a, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,11 min, MS (ESI) m/z : 502,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 114 N-(2-(2-((difluorometoxi)metil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida

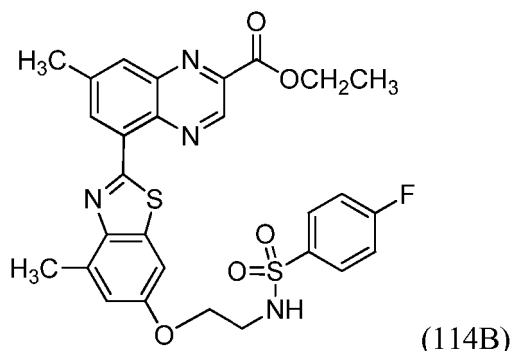


Intermedio 114A: 7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalin-2-carboxilato de metilo



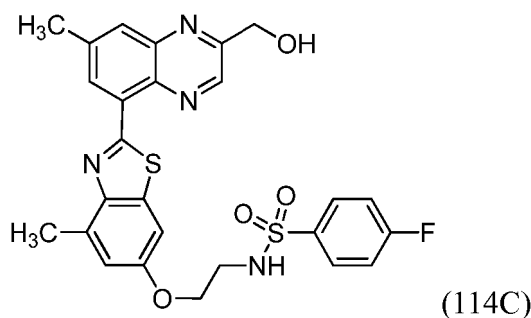
Una mezcla de 5-bromo-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de metilo (225 mg, 0,800 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (447 mg, 1,761 mmol), acetato potásico (196 mg, 2,001 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (26,1 mg, 0,032 mmol) en dioxano (3,0 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. El análisis por LCMS indicó una conversión completa del material de partida. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 5 % al 75 % en hexanos durante 12 min usando un cartucho de gel de sílice de 12 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 114A (225 mg, 0,686 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS: método C, TR = 1,48 min, MS (ESI) m/z : 247 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ácido borónico).

Intermedio 114B: 5-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de etilo



Al Intermedio 114A (89 mg, 0,271 mmol), el Intermedio I-5 (115 mg, 0,258 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (10,54 mg, 0,013 mmol) se les añadieron tolueno (3 ml), EtOH (1 ml) y carbonato sódico (0,258 ml, 2 M, 0,516 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 114B (45 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 15,01 %) en forma de un sólido de color amarillo [Nota: Se produjo una transesterificación con el disolvente de EtOH en esta condiciones de reacción]. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,62 (s, 1H), 9,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 8,00-7,76 (m, 2H), 7,23-7,07 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 4,63 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,54 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,44 min, MS (ESI) m/z: 581 (M+H)⁺.

Intermedio 114C: 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(hidroximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxy)etil)benzenosulfonamida

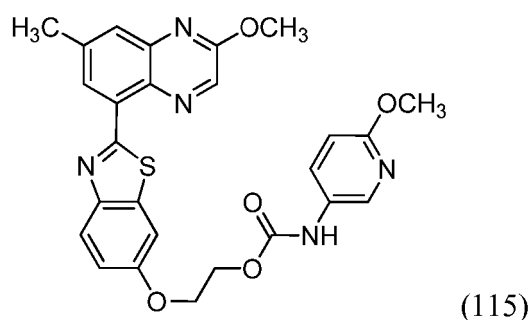


Se disolvieron NaBH₄ (2,93 mg, 0,077 mmol) y cloruro de calcio (4,30 mg, 0,039 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, seguido de la adición de una solución del Intermedio 114B (45 mg, 0,039 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 114C (20 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método C, TR = 2,23 min, MS (ESI) m/z: 539 (M+H)⁺.

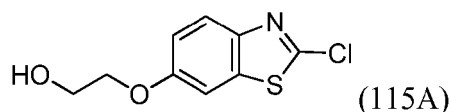
Ejemplo 114:

A una suspensión calentada del Intermedio 114C (20 mg, 0,037 mmol) y sulfato sódico (1,319 mg, 9,28 μmol) en acetonitrilo (2,0 ml) a 65 °C se le añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (5,76 μl, 0,056 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) gota a gota durante 40 min. La mezcla se agitó a 65 °C durante 0,5 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se inactivó con NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 40-80 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 114 (0,4 mg, 0,584 μmol, rendimiento del 1,259 %). LC-MS: método C, TR = 2,48 min, MS (ESI) m/z: 589,20 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 86 %.

EJEMPLO 115 6-metoxipiridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxy)etil

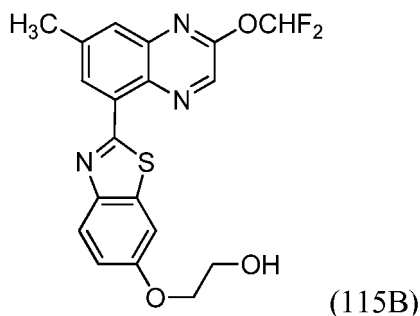


Intermedio 115A: 2-(2-clorobenzo[d]tiazol-6-iloxi)etanol



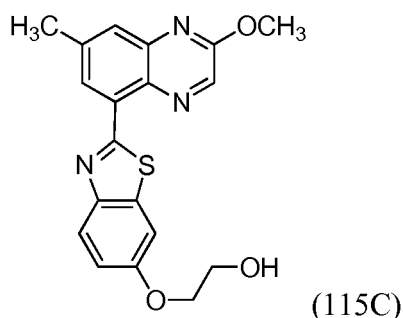
A una solución del Intermedio 1-4A (500 mg, 2,69 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (1755 mg, 5,39 mmol) y después se añadió gota a gota acetato de 2-bromoetilo (0,356 ml, 3,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se disolvió en 10 ml de THF seguido de la adición de NaOH (5,39 ml, 1 M, 5,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 115A (550 mg, 2,395 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,9; 2,5 Hz, 1H), 4,10-4,04 (m, 2H), 4,01-3,91 (m, 2H). LC-MS: método C. TR = 1,64 min. MS (ESI) m/z : 230 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 115B: 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)etanol



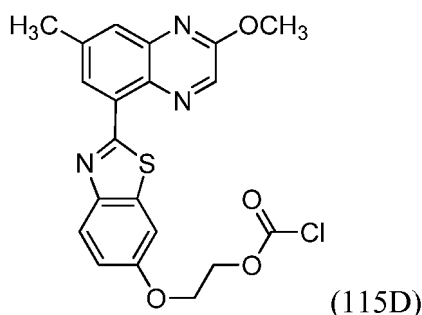
Al Intermedio I-1 (512 mg, 1,524 mmol), el Intermedio 115A (350 mg, 1,524 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (49,8 mg, 0,061 mmol) se les añadieron tolueno (3 ml) y EtOH (1). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (1,524 ml, 2 M, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El material residual se disolvió en 1 ml de DMSO y DCM y se cargó en una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 20 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 115B (550 mg, 1,363 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color pardo-amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,75 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,86-7,46 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 9,0; 2,4 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,04 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -89,73 (s, 2F). LC-MS: método C. TR = 2,31 min. MS (ESI) *m/z*: 404 (M+H)⁺.

Intermedio 115C: 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etanol



A una solución del Intermedio 115B (550 mg, 1,363 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaOMe en MeOH (4,3 M, 0,936 ml, 4,09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con HCl 1 N (12 ml) y se extrajo con DCM (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el Intermedio 115C (400 mg, 1,089 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 2,0; 0,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,9; 2,5 Hz, 1H), 4,27-4,18 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,08-4,01 (m, 2H), 2,66 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,31 min, MS (ESI) *m/z*: 368 (M+H)⁺.

Intermedio 115D: carbonocloridato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo

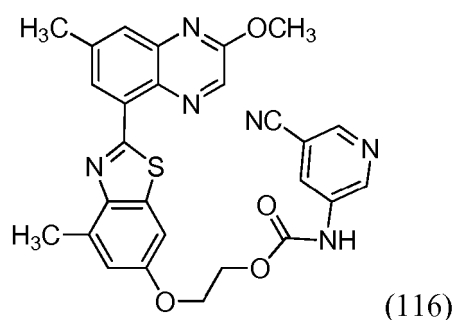


A una suspensión del Intermedio 115C (150 mg, 0,408 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (1,440 ml, 2,041 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y se obtuvo el Intermedio 115D (175 mg, 0,407 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: método C, TR = 2,56 min, MS (ESI) *m/z*: 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 115:

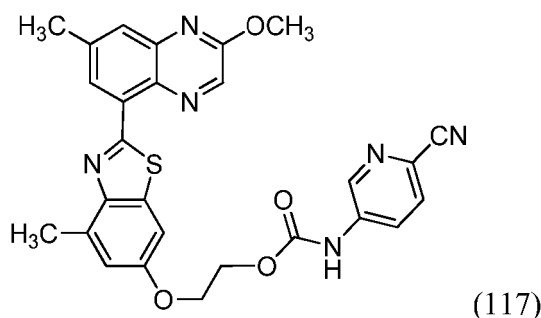
A una solución de 6-metoxipiridin-3-amina (15,16 mg, 0,122 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió el Intermedio 115D (15 mg, 0,035 mmol) en THF (0,5 ml) seguido de DIEA (0,061 ml, 0,349 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC) y se concentró. El material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 50-100 % durante 12 min, y después una parada de 7 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 115 (5,0 mg, 9,56 μmol, rendimiento del 27,4 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,86-7,72 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,54-4,42 (m, 2H), 4,38-4,29 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,23 min, MS (ESI) *m/z*: 518,20 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 116 5-cianopiridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo



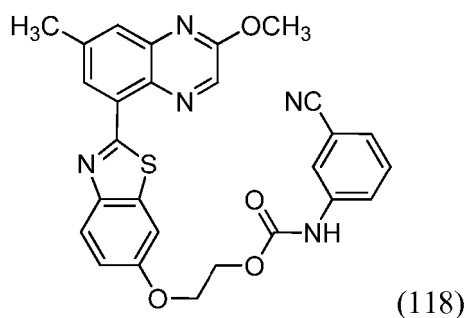
A una solución del Intermedio 110B en THF (0,5 ml) se le añadió una suspensión de cloruro de (5-cianopiridin-3-il)carbámico (21,42 mg, 0,118 mmol) (23,80 mg, 0,131 mmol) en DCM y tolueno, seguido de DIEA (0,046 ml, 0,262 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con agua al 10 %/acetonitrilo con TFA al 0,1 %. El disolvente se eliminó y el material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 50-85 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 116 (9,0 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 61,9 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,51 (s a, 1H), 8,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,57-4,49 (m, 2H), 4,38-4,31 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,52 min, MS (ESI) m/z: 527,15 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 95 %.

EJEMPLO 117 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo



Al Intermedio 110B (15 mg, 0,039 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió cloruro (6-cianopiridin-3-il)carbámico (21,42 mg, 0,118 mmol) (21,42 mg, 0,118 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,069 ml, 0,393 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con agua al 10 %/acetonitrilo con TFA al 0,1 %. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 55-95 % durante 10 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 117 (13,1 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 63,3 %). LC-MS: método C, TR = 2,55 min, MS (ESI) m/z: 527,20 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 98 %.

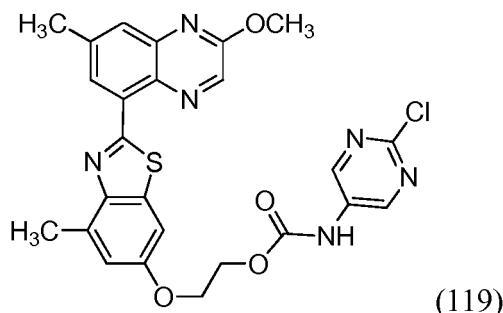
EJEMPLO 118 (3-cianofenil)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo



A una solución de 3-aminobenzonitrilo (14,43 mg, 0,122 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió el Intermedio 115D (15 mg, 0,035 mmol) en THF (1 ml) seguido de DIEA (0,061 ml, 0,349 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC) y se concentró. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó

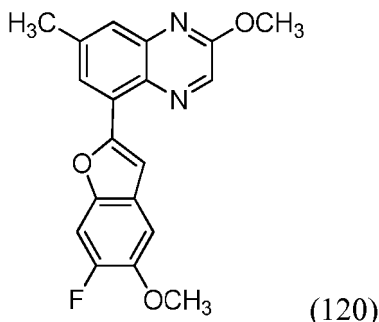
por LC/MS preparativa (método D, B al 60-100 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 118 (2,1 mg, 3,94 μ mol, rendimiento del 11,29 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,8; 2,5$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,37 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,43 min, MS (ESI) m/z : 512,20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 119 (2-cloropirimidin-5-il)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo

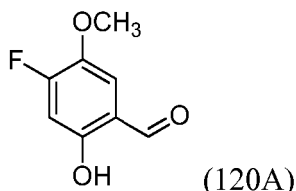


A una solución del Intermedio 110B (15,5 mg, 0,041 mmol) en THF (1 ml) se le añadió cloruro de (2-cloropirimidin-5-il)carbámico (39,0 mg, 0,203 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con una gota de agua al 10 %/acetonitrilo con TFA al 0,1 %. El disolvente se eliminó, el material residual se disolvió en DMSO y se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 55-100 % durante 15 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 119 (3,7 mg, 6,61 μ mol, rendimiento del 16,28 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,53 (s a, 2H), 4,35 (s a, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,54 min, MS (ESI) m/z : 537,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 120 5-(6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina



Intermedio 120A: 4-fluoro-2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído

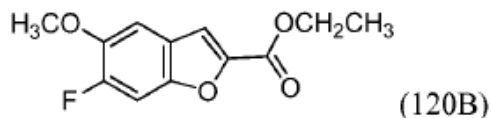


A una solución de 3-fluoro-4-metoxifenol (200 mg, 1,407 mmol) en THF (8 ml) se le añadieron cloruro de magnesio (260 mg, 2,81 mmol), trietilamina (0,981 ml, 7,04 mmol) y paraformaldehído (211 mg, 7,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80 °C en atmósfera de argón durante 3,0 h. Los análisis por TLC y LCMS indicaron una conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1,0 N (8,0 ml)/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min hasta que la solución turbia se convirtió en una solución transparente. La mezcla se pasó a través de una capa de celite húmedo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (cargando en cloroformo, EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos durante 15 min usando un cartucho de gel de sílice de 12 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el

Intermedio 120A (235 mg, 1,381 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroformo- d) δ -117,87 (s, 1F). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 11,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,45 min, MS (ESI) m/z : No (M+H) $^+$.

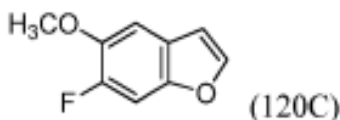
5

Intermedio 120B: 6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-carboxilato de etilo



- 10 A una mezcla del Intermedio 120A (1,7 g, 9,99 mmol) y Cs_2CO_3 (3,91 g, 11,99 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió bromoacetato de etilo (1,266 ml, 10,99 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó abundantemente con EtOAc. El filtrado combinado se concentró para dar un sólido de color blanco de 2-(5-fluoro-2-formil-4-metoxifenoxi)acetato de etilo. La muestra en bruto se añadió a una solución de 2,8,9-trimetil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (0,864 g, 4,00 mmol) en EtOH (10 ml).
- 15 La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. Los análisis por TLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el material residual se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 120B (1,6 g, 6,72 mmol, rendimiento del 67,2 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,47 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 10,5; 0,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,44 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo- d) δ -130,18 (s, 1F). LC-MS: método C, TR = 1,93 min, MS (ESI) m/z : 239,1 (M+H) $^+$.
- 20

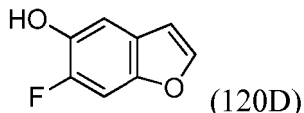
Intermedio 120C: 6-fluoro-5-metoxibenzofurano



25

- A una solución del Intermedio 120B (1,6 g, 6,72 mmol) en THF (25 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (0,806 g, 20,15 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y HCl 1 N (pH <2) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar ácido 6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: método C, TR = 1,59 min, MS (ESI) m/z : 211 (M+H) $^+$. El ácido en bruto se disolvió de nuevo en DMSO (25 ml) y después se añadieron carbonato de plata (0,740 g, 1,35 mmol) y AcOH (0,038 ml, 0,672 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante una noche. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 120C (0,97 g, 5,84 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 10,9; 0,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 2,2, 1,1 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, metanol- d_4) δ -138,84 (s, 1F). LC-MS: método C, TR = 1,74 min, MS (ESI) m/z : No (M+H) $^+$.
- 30
- 35
- 40

Intermedio 120D: 6-fluorobenzofuran-5-ol

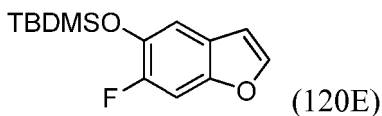


- 45 A una mezcla del Intermedio 120C (0,73 g, 4,39 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (1,704 g, 4,61 mmol) en DCM (4 ml) a -78 °C se le añadió tricloruro de boro en heptano (10,33 ml, 1,0 M, 10,33 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 min. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,0 h. Los análisis por HPLC y TLC indicaron una reacción limpia. La mezcla se vertió en K_2HPO_4 1,5 M con hielo y se agitó durante 20 min, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 %, agua y salmuera y se secaron 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 una columna ISCO de 40 g eluyendo con hexanos durante 1 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron
- 50

y se concentraron para dar el Intermedio 120D (650 mg, 4,27 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo- d) δ -142,05 (s, 1F). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,29-7,26 (d, Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,73-6,64 (m, 1H), 5,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H). LC-MS: método C, TR = 1,37 min, MS (ESI) m/z : No (M+H) $^+$.

5

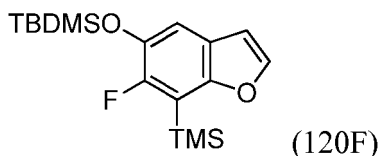
Intermedio 120E: *tert*-butil(6-fluorobenzofuran-5-iloxi)dimetilsilano



10 A una solución agitada del Intermedio 120D (0,65 g, 4,27 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (0,966 g, 6,41 mmol) e imidazol (0,524 g, 7,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Los análisis por TLC y LCMS indicaron una reacción limpia. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en
 15 bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 40 g que se eluyó con hexanos durante 3 min, y después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 15 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 120E (1 g, 3,75 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite transparente. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 10,0; 0,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 2,1; 1,0 Hz, 1H), 1,08-1,00 (m, 9H), 0,26-0,16 (m, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo- d) δ -133,00 (s, 1F). LC-MS: método C, TR = 2,53 min, MS (ESI) m/z : 267 (M+H) $^+$.

20

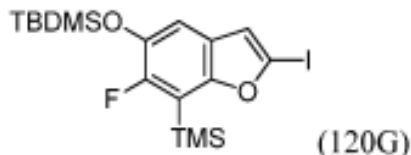
Intermedio 120F: *tert*-butil(6-fluoro-7-(trimetilsilil)benzofuran-5-iloxi)dimetilsilano



25 A diisopropilamina (0,594 ml, 4,17 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi 1,6 N en hexanos (2,083 ml, 3,33 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Después, se añadió el Intermedio 120E (740 mg, 2,78 mmol) en THF (2 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se añadió TMS-Cl en DCM (3,61 ml, 3,61 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 y salmuera y se secó sobre sulfato sódico.
 30 Después de la evaporación del disolvente, el material en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 120F (840 mg, 2,481 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite incoloro. ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo- d) δ -121,09 (s, 1F). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 1,03 (s, 9H), 0,46 (d, J = 1,1 Hz, 9H), 0,20 (d, J = 1,1 Hz, 6H). LC-MS: método C, TR = 2,24 min, MS (ESI) m/z : 339 (M+H) $^+$.

35

Intermedio 120G: *tert*-butil(6-fluoro-2-yodo-7-(trimetilsilil)benzofuran-5-iloxi)dimetilsilano

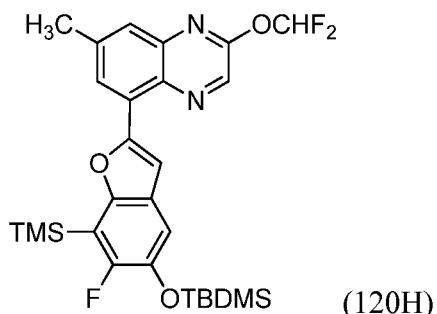


40

A una solución del Intermedio 120F (840 mg, 2,481 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi 1,6 N en hexanos (2,016 ml, 3,23 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Después, se añadió yodo (945 mg, 3,72 mmol) en THF (2 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el material en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 120G (880 mg, 1,895 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 1,03 (s, 9H), 0,45 (d, J = 1,1 Hz, 9H), 0,18 (d, J = 1,1 Hz, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo- d) δ -120,92 (s, 1F). LC-MS: método C, TR = 2,57 min, MS (ESI) m/z : 465 (M+H) $^+$.

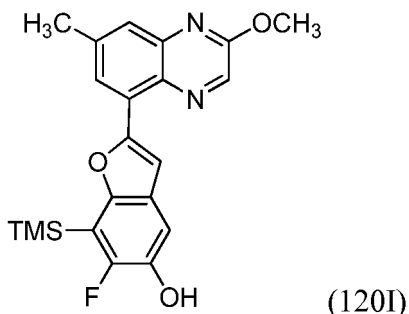
50

Intermedio 120H: 5-(5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-6-fluoro-7-(trimetilsilil)benzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina



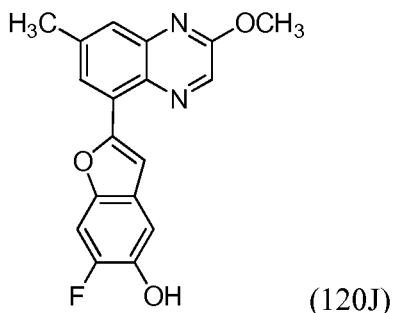
Al Intermedio I-1 (57,9 mg, 0,172 mmol), el Intermedio 120G (80 mg, 0,172 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (7,03 mg, 8,61 μ mol) se le añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A la mezcla anterior se le añadió carbonato sódico (0,172 ml, 2 M, 0,344 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO de 40 g, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexanos durante 20 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 120H (100 mg, 0,128 mmol, rendimiento del 74,3 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,63 (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 1,9; 1,0 Hz, 1H), 7,86-7,47 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,57 (d, J = 1,1 Hz, 9H), 0,21 (d, J = 0,9 Hz, 6 H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -89,68 (s, 2F). LC-MS: método C, TR = 4,63 min, MS (ESI) m/z : 547 (M+H) $^+$.

Intermedio 120I: 6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(trimetilsilil)benzofuran-5-ol



A una solución del Intermedio 120H (100 mg, 0,128 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico en MeOH (0,095 ml, 4,37 M, 0,448 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los análisis por TLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El material en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 120I (69 mg, 0,122 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,51 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 0,58 (s, 9H). LC-MS: método C, TR = 2,77 min, MS (ESI) m/z : 397 (M+H) $^+$.

Intermedio 120J: 6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-ol

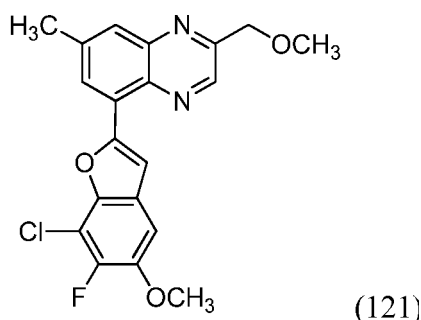


A una solución del Intermedio 120I (69 mg, 0,122 mmol) en THF (2 ml) se le añadió AcOH (0,021 ml, 0,365 mmol) seguido de TBAF (0,488 ml, 0,488 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó y el material residual se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 %/hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 120J (30 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 76 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,48 (s, 1H), 8,42-8,38 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,16 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 3H), 2,51 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo- d) δ -137,18 (s, 1F). LC-MS: método C, TR = 2,42 min, MS (ESI) m/z : 325 (M+H) $^+$.

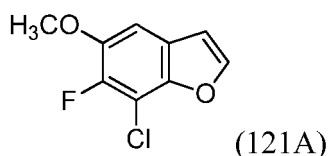
Ejemplo 120:

A una solución del Intermedio 120J (15 mg, 0,046 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron CS_2CO_3 (45,2 mg, 0,139 mmol) y MeI (0,014 ml, 0,231 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 65-100 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 120 (2,6 mg, 7,45 μmol , rendimiento del 16,12 %). ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8,51 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,33 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,59 min, MS (ESI) m/z : 338,9 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 97 %.

EJEMPLO 121 5-(7-cloro-6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-2-(metoximetil)-7-metilquinoxalina

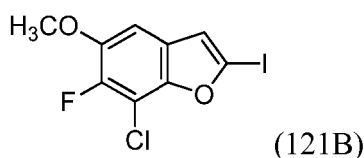


Intermedio 121A: 7-cloro-6-fluoro-5-metoxibenzofurano



A diisopropilamina (0,270 ml, 1,896 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi 1,6 N en hexanos (0,948 ml, 1,517 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se añadió el Intermedio 120C (210 mg, 1,264 mmol) en THF (1 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se añadió hexacloroetano (449 mg, 1,896 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se lavó con Na_2SO_3 , y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 121A (240 mg, 1,196 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo- d) δ -140,56 (s, 1F). LC-MS: método C, TR = 2,01 min, MS (ESI) m/z : No (M+H) $^+$.

Intermedio 121B: 7-cloro-6-fluoro-2-yodo-5-metoxibenzofurano



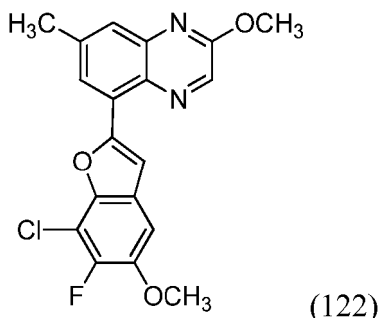
A una solución del Intermedio 121A (240 mg, 1,196 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi 1,6 N en hexanos (0,972 ml, 1,555 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se añadió yodo (456 mg, 1,795 mmol) en THF (2

ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y continuó en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se lavó con Na₂S₂O₃, y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 121B (280 mg, 0,686 mmol, rendimiento del 57,3 %) en forma de un aceite incoloro. ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -140,34 (s, 1F). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,93 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,24 min, MS (ESI) m/z: No (M+H)⁺.

Ejemplo 121:

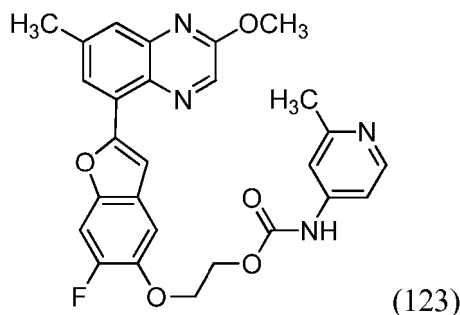
Al Intermedio I-2 (11,37 mg, 0,049 mmol), el Intermedio 121B (20 mg, 0,049 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (2,001 mg, 2,450 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esta mezcla se le añadió Na₂CO₃ (0,049 ml, 2 M, 0,098 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO de 12 g, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos durante 20 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. La muestra se disolvió de nuevo en DMSO y se purificó adicionalmente por LC/MS preparativa (método D, B al 65-100 % durante 15 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 121 (4,7 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 24,55 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,55 min, MS (ESI) m/z: 387,1 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 122 5-(7-cloro-6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina

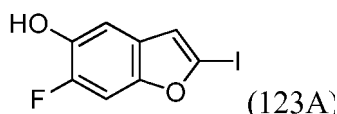


Al Intermedio I-1 (16,47 mg, 0,049 mmol), el Intermedio 121B (20 mg, 0,049 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (2,001 mg, 2,450 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,049 ml, 2 M, 0,098 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO de 12 g, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexano durante 20 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir 5-(7-cloro-6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: método C, TR = 2,81 min, MS (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺. La muestra anterior se disolvió en THF (1 ml) y se añadió metóxido sódico (0,036 ml, 4,37 M, 0,172 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se inactivó con una gota de agua al 10 %/MeOH con TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC) y se concentró. El material en bruto se disolvió de nuevo en DMSO y se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 60-100 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 122 (0,8 mg, 2,146 μmol, rendimiento del 4,38 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,76 min, MS (ESI) m/z: 373,05 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 123 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etilo



Intermedio 123A: 6-fluoro-2-yodobenzofuran-5-ol

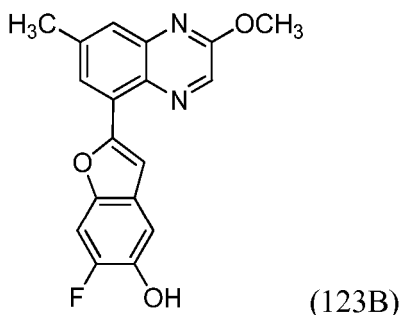


5

A una solución del Intermedio 120G (64 mg, 0,138 mmol) en THF (1 ml) se le añadió TBAF (0,413 ml, 0,413 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el material residual se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 123A (38 mg, 0,137 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo- d) δ -141,74 (s, 1F). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,27-7,23 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,10-4,99 (m, 1H). LC-MS: método C, TR = 1,84 min, MS (ESI) m/z : No (M+H) $^+$.

10

15 Intermedio 123B: 6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-ol

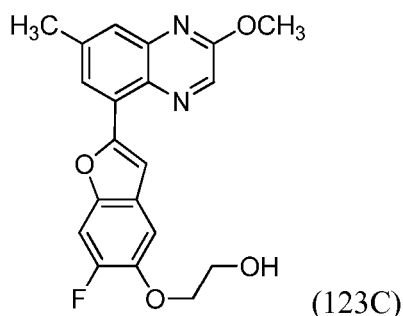


20

Al Intermedio I-1 (45,9 mg, 0,137 mmol), el Intermedio 123A (38 mg, 0,137 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (5,58 mg, 6,83 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,137 ml, 2 M, 0,273 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 $^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO de 12 g, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos durante 15 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 123B (78 mg, 0,130 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,65 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,33 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, cloroformo- d) δ -89,71 (s, 2F), -140,50 (s, 1F). LC-MS: método C, TR = 2,37 min, MS (ESI) m/z : 361 (M+H) $^+$.

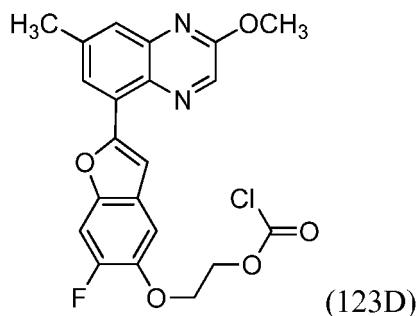
25

30 Intermedio 123C: 2-(6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)etanol



A una solución del Intermedio 123B (49,4 mg, 0,137 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron CS_2CO_3 (134 mg, 0,411 mmol) y acetato de 2-bromoetilo (0,031 ml, 0,274 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. LC-MS: método C, TR = 2,53 min, MS (ESI) m/z : 447 (M+H)⁺. La muestra en bruto se disolvió de nuevo en THF (1 ml) y se añadió metóxido sódico (0,094 ml, 4,37 M, 0,411 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se diluyó con EtOAc y NH_4Cl saturado, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado, y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se disolvió en DMF y se cargó en una columna ISCO de 40 g, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 123C (50 mg, 0,136 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{19}F RMN (376 MHz, metanol- d_4) δ -136,00 (s, 1F). ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,51 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 10,8; 0,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,19-4,16 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,97-3,92 (m, 2H), 2,61 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,39 min, MS (ESI) m/z : 369 (M+H)⁺.

Intermedio 123D: carbonocloridato de 2-(6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)etilo

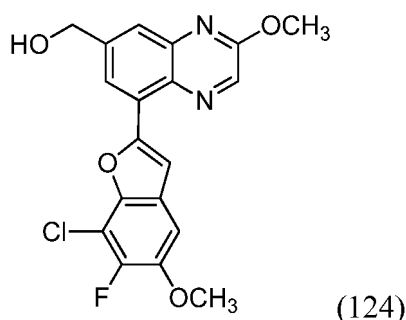


A una solución del Intermedio 123C (45 mg, 0,122 mmol) en THF (2 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,431 ml, 0,611 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío para dar el Intermedio 123D en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: método C, TR = 2,63 min, MS (ESI) m/z : 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 123:

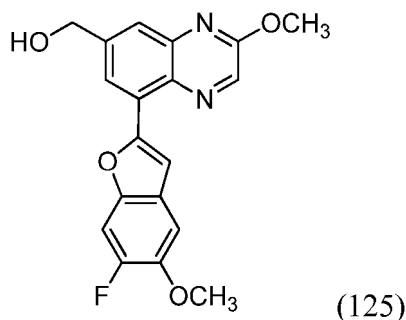
A una solución del Intermedio 123D (10 mg, 0,023 mmol) en THF (1 ml) se le añadió 2-metilpiridin-4-amina (7,53 mg, 0,070 mmol) en DCM (0,5 ml) seguido de DIEA (0,041 ml, 0,232 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH al 10 %/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se eliminó al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 40-80 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 123 (2,7 mg, 5,37 μmol , rendimiento del 23,15 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,20 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,76-7,65 (m, 4H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,60 (s a, 2H), 4,41 (s a, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,58 (s a, 6H). LC-MS: método C, TR = 1,99 min, MS (ESI) m/z : 503,15 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 124 (8-(7-cloro-6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol

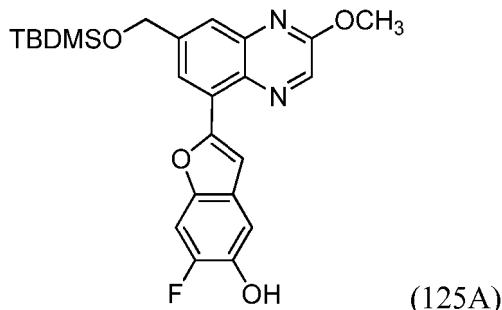


Al Intermedio I-27 (14,22 mg, 0,035 mmol), el Intermedio 121B (14,22 mg, 0,035 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (1,423 mg, 1,742 μ mol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esta mezcla se le añadió carbonato sódico (0,035 ml, 2 M, 0,070 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO de 12 g y se eluyó con EtOAc al 0-20 % en hexanos durante 20 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(7-cloro-6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiquinoxalina en forma de un sólido de color blanquecino. La muestra se disolvió en 2 ml de DCM y se añadió TFA (0,013 ml, 0,174 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por TLC indicó una pequeña conversión. A la mezcla se le añadió TBAF (0,070 ml, 0,070 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó completamente y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 45-90 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 124 (3,0 mg, 7,33 μ mol, rendimiento del 21,04 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,60 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,93 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 2,20 min, MS (ESI) m/z : 388,90 ($M+H$) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 95 %.

EJEMPLO 125 (8-(6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol



Intermedio 125A: 2-(7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-6-fluorobenzofuran-5-ol



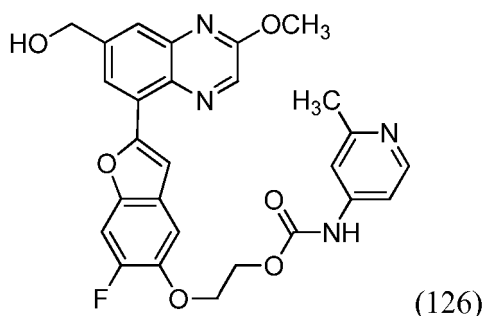
Al Intermedio I-27 (90 mg, 0,209 mmol), el Intermedio 123A (58,1 mg, 0,209 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (8,54 mg, 10,45 μ mol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,209 ml, 2 M, 0,418 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO de 40 g que se eluyó con EtOAc al 0-50 % en hexanos durante 20 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 125A (105 mg, 0,185 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,55 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 10,0; 0,8 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,02 (d, J = 5,7 Hz, 9H), 0,19 (s, 6H). LC-MS: método C, TR = 2,97 min, MS (ESI) m/z : 455 (M+H) $^+$.

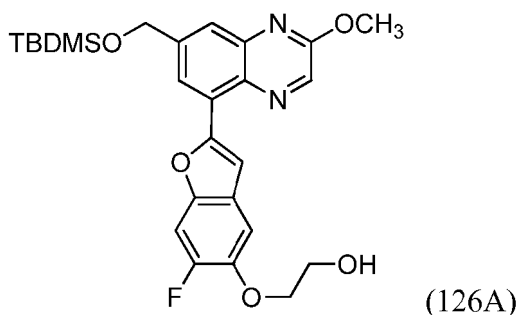
5 Ejemplo 125:

A una solución del Intermedio 125A (14 mg, 0,031 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (30,1 mg, 0,092 mmol) y MeI (9,63 μl , 0,154 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se cargó en una columna ISCO de 12 g que se eluyó con EtOAc al 0-50 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se combinó y se concentró para dar 7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiquinoxalina en forma de un sólido de color amarillo claro. El intermedio se disolvió en THF (2 ml) y se añadió TBAF (0,062 ml, 0,062 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó, y el material residual se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 35-75 % durante 15 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 125 (3,3 mg, 9,13 μmol , rendimiento del 29,6 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,57 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,90 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,95 min, MS (ESI) m/z : 355,15 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 126 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de 2-((6-fluoro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etilo

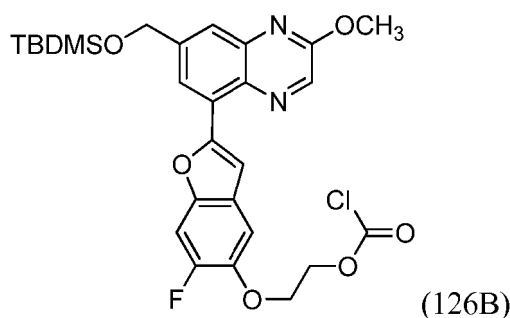


Intermedio 126A: 2-(2-(7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)oxi)etanol



A una solución del Intermedio 125A (90 mg, 0,158 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (155 mg, 0,475 mmol) y acetato de 2-bromoetilo (0,035 ml, 0,317 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se disolvió en THF (2 ml) y se añadió NaOMe (0,109 ml, 4,37 M, 0,475 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y NH_4Cl saturado, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 , y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DMF, se cargó en una columna ISCO de 40 g, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 126A (47 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 47,6 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,53 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 10,5; 0,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,01 (dt, J = 8,9; 4,3 Hz, 2H), 1,05-1,01 (m, 9H), 0,19 (s, 6H). LC-MS: método C, TR = 2,98 min, MS (ESI) m/z : 499 (M+H) $^+$.

Intermedio 126B: carbonocloridato de 2-(2-(7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)oxi)etilo

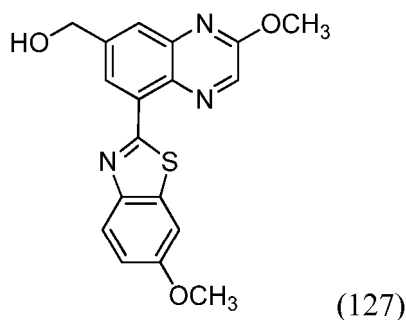


A la solución del Intermedio 126A (47 mg, 0,075 mmol) y DIEA (0,066 ml, 0,377 mmol) en THF (1 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,160 ml, 0,226 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó al vacío para dar el Intermedio 126B en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. *LC-MS*: método C, TR = 3,46 min, MS (ESI) *m/z*: 561 (M+H)⁺.

Ejemplo 126:

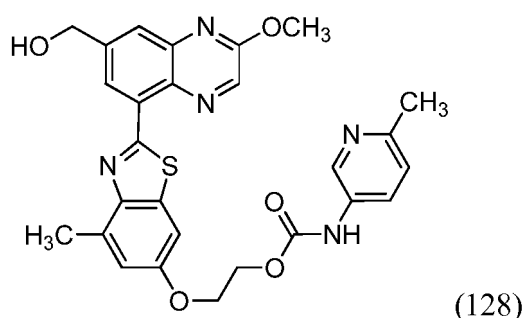
A una solución del Intermedio 126B (10 mg, 0,018 mmol) en THF (1 ml) se le añadió 2-metilpiridin-4-amina (5,78 mg, 0,053 mmol) en DCM (0,5 ml) seguido de DIEA (0,031 ml, 0,178 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadió TBAF (0,071 ml, 0,071 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se eliminó al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 30-70 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 126 (2,3 mg, 4,26 μmol, rendimiento del 23,89 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,78 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,57-4,45 (m, 2H), 4,42-4,32 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). *LC-MS*: método C, TR = 1,48 min, MS (ESI) *m/z*: 519,20 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 127 3-metoxi-8-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-6-il)metanol

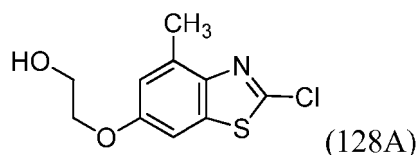


Al Intermedio I-27 (10,6 mg, 0,025 mmol), 2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol (6,01 mg, 0,025 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (1,006 mg, 1,231 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,025 ml, 2 M, 0,049 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO de 12 g, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para producir 2-(7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol. *LC-MS*: método C, TR = 3,4 min, MS (ESI) *m/z*: 468 (M+H)⁺. La muestra se disolvió de nuevo en THF (1 ml) y se añadió TBAF (0,074 ml, 0,074 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y se purificó por LC/MS preparativa (método C, B al 30-70 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 127 (1,4 mg, 3,80 μmol, rendimiento del 15,44 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,0; 2,3 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H). *LC-MS*: método C, TR = 1,82 min, MS (ESI) *m/z*: 345,10 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 128 6-metilpiridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)etilo

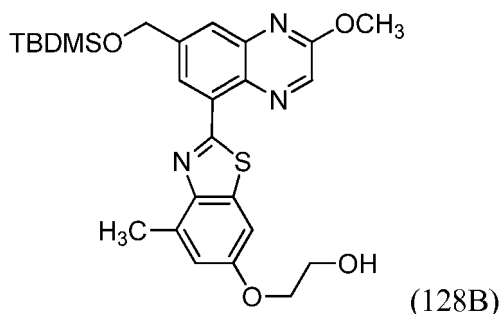


Intermedio 128A: 2-(2-cloro-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etanol



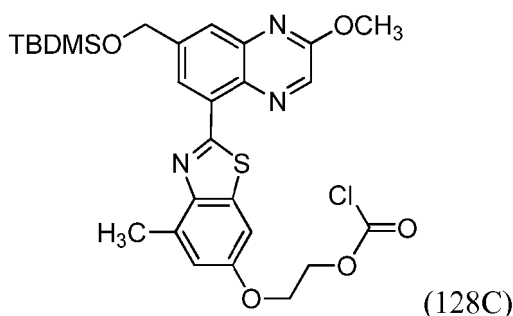
A una suspensión del Intermedio 89B (500 mg, 2,504 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (1,63 g, 5,01 mmol). Después, se añadió gota a gota acetato de 2-bromoetilo (0,331 ml, 3,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió NaOH (2,504 ml, 2 M, 5,01 mmol), seguido de MeOH (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexano durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 128A (600 mg, 2,462 mmol, rendimiento del 98 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,97-6,85 (m, 1H), 4,24-4,09 (m, 2H), 4,00 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,82 min, MS (ESI) *m/z*: 244 (M+H)⁺.

Intermedio 128B: 2-(2-(7-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etanol



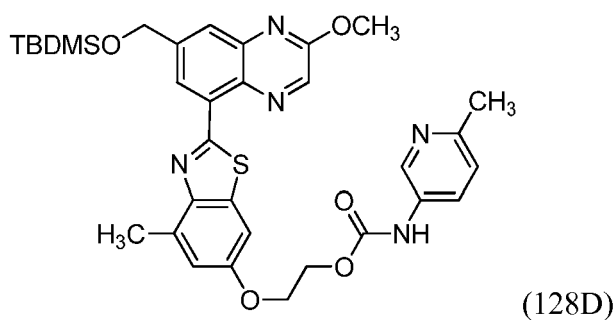
Al Intermedio 124E (50 mg, 0,116 mmol), el Intermedio 128A (28,3 mg, 0,116 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (4,74 mg, 5,81 μmol) se les añadieron tolueno (1,5 ml) y EtOH (0,5 ml). La mezcla se soncó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,116 ml, 2 M, 0,232 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos durante 15 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 128B (80 mg, 0,109 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (dd, *J* = 2,4; 0,9 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,20-4,16 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,05-3,98 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,21-0,20 (m, 6H). LC-MS: método C, TR = 3,07 min, MS (ESI) *m/z*: 512 (M+H)⁺.

Intermedio 128C: carbonocloridato de 2-(2-(7-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo



A una solución del Intermedio 128B (110 mg, 0,193 mmol) y DIEA (0,169 ml, 0,967 mmol) en THF (2 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,409 ml, 0,580 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró para dar el Intermedio 128C que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: método C, TR = 3,64 min, MS (ESI) m/z : 574 (M+H)⁺.

Intermedio 128D: 6-metilpiridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(7-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)etilo

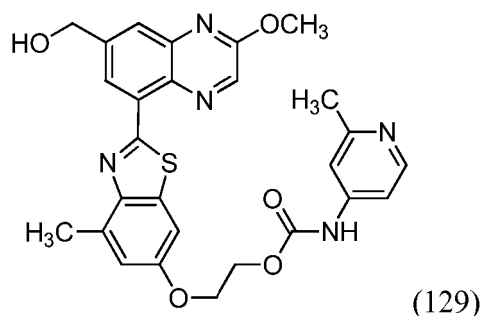


A una solución del Intermedio 128C (16,5 mg, 0,029 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió 6-metilpiridin-3-amina (9,32 mg, 0,086 mmol) en DCM (0,5 ml) y DIEA (0,050 ml, 0,287 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se cargó en una columna ISCO de 12 g, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexano durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 128D (18 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 97 %). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 2,4; 0,9 Hz, 1H), 6,82-6,69 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,62-4,54 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,07-1,01 (m, 9H), 0,22-0,18 (m, 6H). LC-MS: método C, TR = 2,48 min, MS (ESI) m/z : 646 (M+H)⁺.

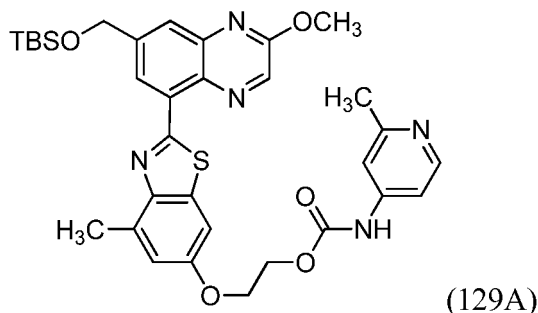
Ejemplo 128:

A una solución del Intermedio 128D (18 mg, 0,028 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TBAF (0,139 ml, 0,139 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó, y el material residual se disolvió en DMSO y se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 30-70 % durante 20 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 128 (3,0 mg, 5,53 μmol, rendimiento del 19,84 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,05 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 7,92 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,32 (s a, 1H), 7,02 (s a, 1H), 4,81 (s a, 2H), 4,48 (s a, 2H), 4,33 (s a, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,43 (s a, 3H). LC-MS: método C, TR = 1,49 min, MS (ESI) m/z : 532,20 (M+H)⁺. Pureza por HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 129 2-metilpiridin-4-ilcarbamato de 2-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)etilo



Intermedio 129A: 2-metilpiridin-4-ilcarbamato de 2-(2-(7-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo

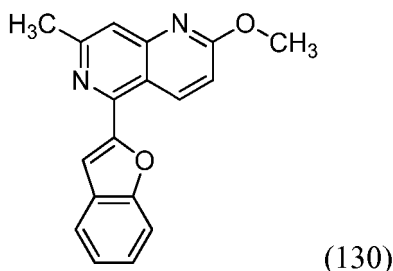


A una solución del Intermedio 128C (16,5 mg, 0,029 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió 2-metilpiridin-4-amina (9,32 mg, 0,086 mmol) en DCM (0,5 ml) y DIEA (0,050 ml, 0,287 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se cargó en una columna ISCO de 12 g, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 129A (17 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 92 %). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,14 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,4; 0,9 Hz, 1H), 6,87 (s a, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,64-4,56 (m, 2H), 4,35-4,29 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,06-1,01 (m, 10H), 0,23-0,18 (m, 6H). LC-MS: método C, TR = 2,46 min, MS (ESI) m/z : 646 (M+H) $^+$.

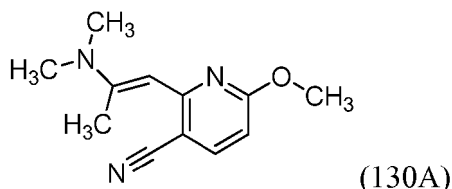
Ejemplo 129:

A una solución del Intermedio 129A (17 mg, 0,026 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TBAF (0,132 ml, 0,132 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó y el material residual se disolvió en DMSO y se purificó por LC/MS preparativa (método D, B al 30-70 % durante 25 min, y después una parada de 5 min en B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 129 (2,9 mg, 5,40 μmol , rendimiento del 20,52 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,25 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,81 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,50 (s a, 2H). LC-MS: método C, TR = 1,55 min, MS (ESI) m/z : 532,20 (M+H) $^+$. Pureza por HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 130 5-(benzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metil-1,6-naftiridina

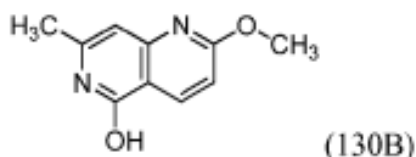


Intermedio 130A: (E)-2-(2-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)-6-metoxinicotinonitrilo



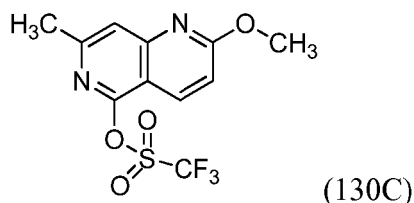
Se disolvió 6-metoxi-2-metilnicotinonitrilo (200 mg, 1,350 mmol) en DMF (1350 μl) y *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal (987 μl , 6,75 mmol) y se calentó a 150 $^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de 17 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 130A (177,9 mg, 0,819 mmol, 60,7 %) en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS: Masa observada del producto de cetona, Método H, TR = 0,72 min, MS (ESI) m/z : 191,2 (M+H) $^+$.

Intermedio 130B: 2-metoxi-7-metil-1,6-naftiridin-5-ol



- 5 El Intermedio 130A (178 mg, 0,819 mmol) se disolvió en CHCl_3 (6145 μl), AcOH (1024 μl) y HBr (1024 μl) y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 130B (51,6 mg, 0,271, 33,1 %) en forma de un sólido de color blanco: ^1H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,02 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 2,33 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,7 min, MS (ESI) m/z : 191,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 130C: trifluorometanosulfonato de 2-metoxi-7-metil-1,6-naftiridin-5-ilo

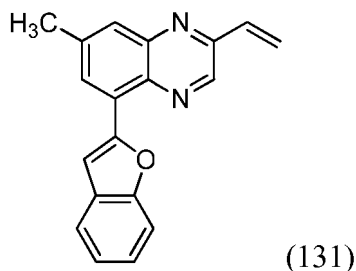


- 15 El Intermedio 130B (0,0516 g, 0,271 mmol), piridina (0,055 ml, 0,678 mmol) y DIEA (0,104 ml, 0,597 mmol) se disolvieron en DCM (13,56 ml). Se añadió anhídrido triflico (0,092 ml, 0,543 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se usó TLC de 2D para determinar si el producto de triflato era inestable al gel de sílice y se observó una ligera descomposición. Por lo tanto, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice en un embudo sinterizado con elución rápida de DCM y se concentró al vacío para dar el Intermedio 130C (77,5 mg, 0,240 mmol, 89 %) en forma de un aceite de color rojo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,63 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) m/z : 323,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

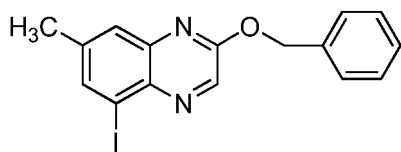
Ejemplo 130

- El Intermedio 130C (30 mg, 0,093 mmol) y ácido benzofuran-2-ilborónico (22,61 mg, 0,140 mmol) se disolvieron en tolueno (698 μl) y EtOH (233 μl). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4,56 mg, 5,59 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 55,9 μl , 0,112 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 $^\circ\text{C}$ en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 30 al 80 % en 10 minutos) para dar el Ejemplo 130 (9,8 mg, 0,033 mmol, 35,2 %): ^1H RMN (500 MHz, METANOL-d_4) δ 8,95 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,73 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) m/z : 291,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Método B de HPLC analítica: pureza del 97,2 %.

EJEMPLO 131 5-(benzofuran-2-il)-7-metil-2-vinilquinoxalina



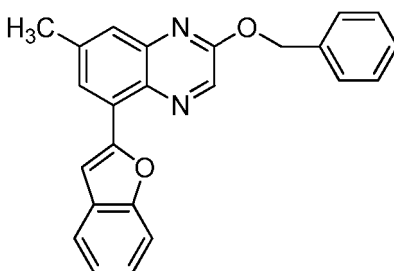
Intermedio 131A: 2-(benciloxi)-5-yodo-7-metilquinoxalina



(131A)

El Intermedio I-14 (200 mg, 0,699 mmol) se suspendió en tolueno (4661 μ l). Se añadieron óxido de plata (405 mg, 1,748 mmol) y después bromuro de bencilo (83 μ l, 0,699 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 semana. La mezcla de reacción se filtró para eliminar las sales de plata y se concentró al vacío. El material se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de 15 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 131A (78,8 mg, 0,209 mmol, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,47 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,45-7,32 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 2,52 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z : 377,0 ($M+H$) $^+$.

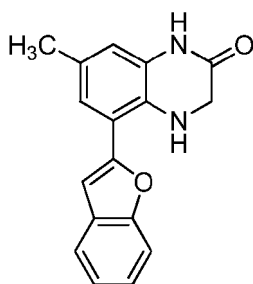
Intermedio 131B: 5-(benzofuran-2-il)-2-(benciloxi)-7-metilquinoxalina



(131B)

El Intermedio 131A (78,8 mg, 0,209 mmol) y ácido benzofuran-2-ilborónico (50,9 mg, 0,314 mmol) se disolvieron en tolueno (1571 μ l) y EtOH (524 μ l). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10,26 mg, 0,013 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 126 μ l, 0,251 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 $^\circ\text{C}$ en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un filtro micrométrico 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 131B (67,7 mg, 0,185 mmol, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,56 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 3H), 5,56 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); LC-MS: Método H, el compuesto no se ionizó.

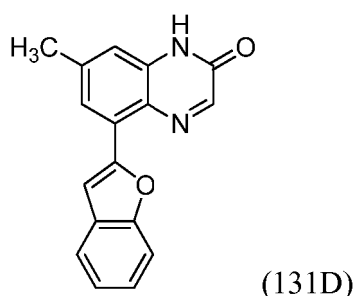
Intermedio 131C: 5-(benzofuran-2-il)-7-metil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona



(131C)

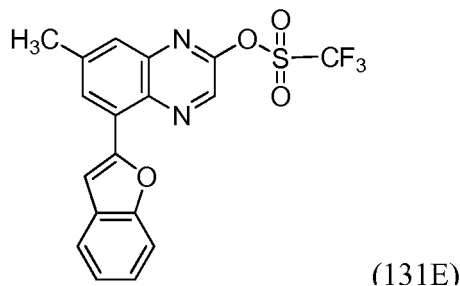
El Intermedio 131B (67,7 mg, 0,185 mmol) se disolvió parcialmente en MeOH (1848 μ l) y EtOAc (1848 μ l). Se añadió paladio sobre carbono (19,66 mg, 0,018 mmol). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno durante 5 minutos y se cerró herméticamente en un globo de hidrógeno durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío para dar el Intermedio 131C, que se usó directamente en la siguiente etapa: LC-MS: Método H, TR = 0,97 min, MS (ESI) m/z : 279,1 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 131D: 5-(benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2(1H)-ona



El Intermedio 131C (51 mg, 0,183 mmol) se suspendió en MeOH (533 µl). Se añadieron NaOH (550 µl, 0,550 mmol) y después H₂O₂ (96 µl, 1,100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Se añadió más cantidad de H₂O₂ (96 µl, 1,100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 131D (34,6 mg, 0,125 mmol, 68,3 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,41 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 2,57 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,01 min, MS (ESI) m/z: 277,3 (M+H)⁺.

Intermedio 131E: trifluorometanosulfonato de 5-(benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2-ilo

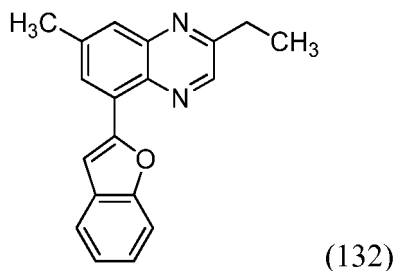


El Intermedio 131D (26 mg, 0,094 mmol), piridina (19,03 µl, 0,235 mmol) y DIEA (36,2 µl, 0,207 mmol) se disolvieron en DCM (4705 µl). Se añadió anhídrido triflico (31,8 µl, 0,188 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice en un embudo sinterizado con elución rápida de DCM para dar el Intermedio 131E (24,8 mg, 0,061 mmol, 64,5 %) en forma de un sólido de color naranja: LC-MS: Método H, TR = 1,28 min, MS (ESI) m/z: 409,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

El Intermedio 131E (24,8 mg, 0,061 mmol) y pinacol éster del ácido vinilborónico (21,09 µl, 0,121 mmol) se disolvieron en tolueno (455 µl) y EtOH (152 µl). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,98 mg, 3,64 µmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 36,4 µl, 0,073 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, se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-75 % en 10 minutos) para dar el Ejemplo 131 (2,6 mg, 0,00874 mmol, 14 %): ¹H RMN (500 MHz, METANOL-d₄) δ 9,11 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 17,9; 11,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) m/z: 287,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 97,3 %.

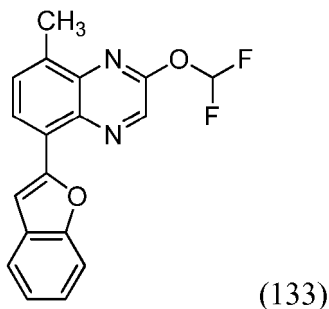
EJEMPLO 132 5-(benzofuran-2-il)-2-etil-7-metilquinoxalina



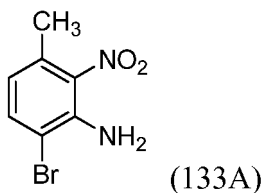
El Ejemplo 131 (1,4 mg, 4,89 µmol) (92793-013-01) se disolvió en MeOH (244 µl). Se añadió paladio sobre carbono

(0,520 mg, 0,489 μ mol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método A, B del 30 al 100 % en 20 minutos; con un caudal de 40 ml/min). Las fracciones deseadas se concentraron y se liofilizaron para dar el Ejemplo 132 (0,69 mg, 0,00235 mmol, rendimiento del 48,2 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,87 (s, 1H), 8,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 3,12 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,7 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) m/z : 289,2 (M+H) $^+$. Método A de HPLC analítica: pureza del 98,4 %.

10 EJEMPLO 133 5-(benzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-8-metilquinoxalina

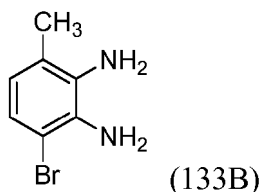


15 Intermedio 133A: 6-bromo-3-metil-2-nitroanilina



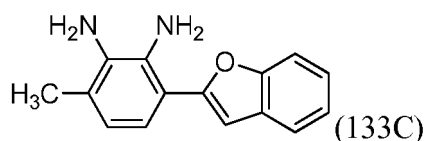
Se disolvieron 3-metil-2-nitroanilina (250 mg, 1,643 mmol) y NBS (292 mg, 1,643 mmol) en AcOH (8216 μ l) y se calentaron a 120 $^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O (50 ml). El material se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 133A (302,8 mg, 1,311 mmol, 80 %) en forma de un sólido de color naranja: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,77 (s a, 2H), 2,47 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,94 min, MS (ESI) m/z : 231/233 (M+H) $^+$.

Intermedio 133B: 3-bromo-6-metilbenceno-1,2-diamina



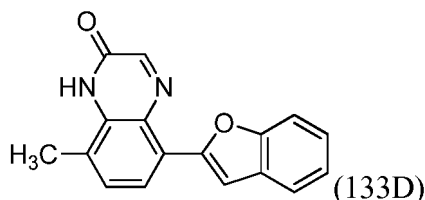
El Intermedio 133A (302,8 mg, 1,311 mmol) se disolvió en MeOH (8961 μ l) y THF (1120 μ l). Se añadieron cloruro de amonio (1402 mg, 26,2 mmol) y cinc (857 mg, 13,11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 $^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc/carbonato sódico saturado y se dejó en agitación vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 133B (257,8 mg, 1,282 mmol, 98 %): ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,53 (s a, 2H), 3,29 (s a, 2H), 2,30 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,54 min, MS (ESI) m/z : 201/203 (M+H) $^+$.

40 Intermedio 133C: 3-(benzofuran-2-il)-6-metilbenceno-1,2-diamina



El Intermedio 133B (257,8 mg, 1,282 mmol) y ácido benzofuran-2-ilborónico (311 mg, 1,923 mmol) se disolvieron en tolueno (9616 μ l) y EtOH (3205 μ l). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (62,8 mg, 0,077 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 769 μ l, 1,539 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 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 133C (237,8 mg, 0,998 mmol, 78 %) en forma de un aceite de color pardo: ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ 7,59-7,55 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73-6,65 (m, 2H), 3,51 (s, 4H), 2,36 (s, 3H); LC-MS: Método H, El compuesto no se ionizó.

Intermedio 133D: 5-(benzofuran-2-il)-8-metilquinoxalin-2(1H)-ona

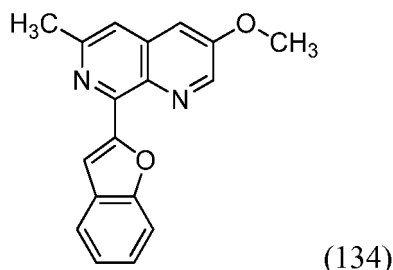


El Intermedio 133C (237,8 mg, 0,998 mmol) se disolvió en EtOH (2697 μ l). Se añadió una solución de glioxalato de etilo (al 50 % en peso, 297 μ l, 1,497 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para recoger el precipitado sólido, que se lavó con EtOH y se recogió para dar el Intermedio 133D (63,8 mg, 0,231 mmol, 23,1 %) en forma de una mezcla de regioisómeros sólida de color blanquecino. El material se usó tal cual para la siguiente etapa: LC-MS: Método H, TR = 0,94 min, MS (ESI) m/z : 277,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

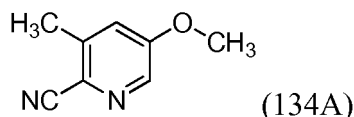
Ejemplo 133

El Intermedio 133D (30 mg, 0,109 mmol) y K_2CO_3 (300 mg, 2,172 mmol) se disolvieron en DMF (1086 μ l) y se calentaron a 100 °C durante 5 min. Se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (66,2 mg, 0,434 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 60 al 90 % en 25 minutos) y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, B al 55-80 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 133 (1,4 mg, 0,00417 mmol, 3,84 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{METANOL}-d_4$) δ 8,62 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91-7,59 (m, 3H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 2,97 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z : 327,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Método B de HPLC analítica: pureza del 97,3 %.

EJEMPLO 134 8-(benzofuran-2-il)-3-metoxi-6-metil-1,7-naftiridina

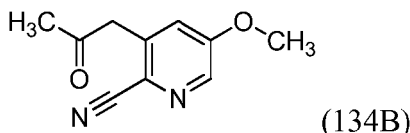


Intermedio 134A: 5-metoxi-3-metilpicolinonitrilo



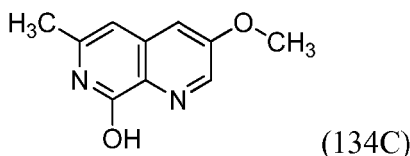
Se suspendió 5-hidroxi-3-metilpicolinonitrilo (0,25 g, 1,864 mmol) en DMF (12,43 ml). Se añadieron carbonato de cesio (1,518 g, 4,66 mmol) y después yodometano (0,146 ml, 2,330 mmol) y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 134A (252,7 mg, 1,706 mmol, 92 %) en forma de un sólido de color pardo claro: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,21 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,54 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,71 min, MS (ESI) m/z : 149,2 (M+H) $^+$.

Intermedio 134B: 5-metoxi-3-(2-oxopropil)picolinonitrilo



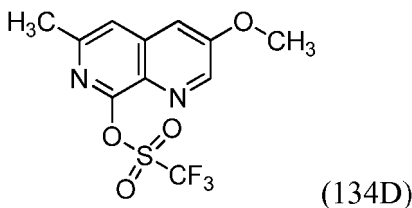
El Intermedio 134A (252,7 mg, 1,706 mmol) se disolvió en DMF (1706 μl) y *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal (1247 μl , 8,53 mmol) y se calentó a 150 $^\circ\text{C}$ durante 18 horas. Se añadió más cantidad de *N,N*-dimetilacetamida dimetilacetal (0,5 ml) y el calentamiento se continuó durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método A, B del 20 al 100 % en 17 minutos) para dar el Intermedio 134B (81,8 mg, 0,430 mmol, 25,2 %) en forma de un aceite de color pardo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,30 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,64 min, MS (ESI) m/z : 191,2 (M+H) $^+$.

Intermedio 134C: 3-metoxi-6-metil-1,7-naftiridin-8-ol



El Intermedio 134B (81,8 mg, 0,430 mmol) se disolvió en CHCl_3 (3226 μl), AcOH (538 μl) y HBr (538 μl) a y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método A, B del 20 al 100 % en 17 minutos) para dar el Intermedio 134C (7,6 mg, 0,040 mmol, 9,3 %) en forma de un sólido de color pardo: ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,44 (s a, 1H), 4,02 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 2,33 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,55 min, MS (ESI) m/z : 191,2 (M+H) $^+$.

Intermedio 134D: trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-6-metil-1,7-naftiridin-8-ilo



El Intermedio 134C (10,1 mg, 0,053 mmol), piridina (21,47 μl , 0,266 mmol) y DIEA (20,40 μl , 0,117 mmol) se disolvieron en DCM (2655 μl). Se añadió anhídrido trifílico (35,9 μl , 0,212 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. Se añadió más cantidad de anhídrido trifílico (35,9 μl , 0,212 mmol) y la agitación se continuó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice en un embudo sinterizado con elución rápida de DCM para dar el Intermedio 134D (11,8 mg, 0,037 mmol, 69 %) en forma de un aceite de color rojo: LC-MS: Método H, TR = 1,01 min, MS (ESI) m/z : 323,0 (M+H) $^+$.

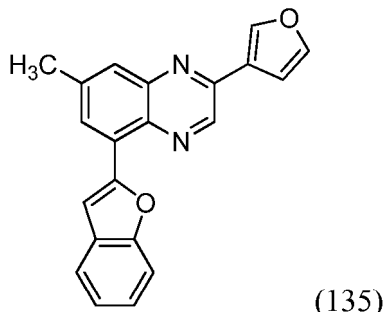
Ejemplo 134

El Intermedio 134D (11,8 mg, 0,037 mmol) y ácido benzofuran-2-ilborónico (7,12 mg, 0,044 mmol) se disolvieron en DMF (366 μl). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,794 mg, 2,197 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 21,97 μl , 0,044 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 $^\circ\text{C}$ en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 0 al 40 % en 10 minutos) para dar el Ejemplo 134 (2,0 mg, 0,00675 mmol, 18,4 %): ^1H RMN (500 MHz, METANOL- d_4) δ 8,82 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,7$ Hz,

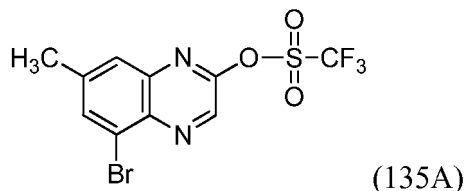
1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,82 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,78 min, MS (ESI) *m/z*: 291,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

EJEMPLO 135 5-(benzofuran-2-il)-2-(furan-3-il)-7-metilquinoxalina

5



Intermedio 135A: trifluorometanosulfonato de 5-bromo-7-metilquinoxalin-2-ilo



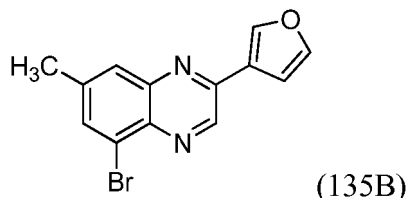
10

El Intermedio I-1F (0,2 g, 0,837 mmol), piridina (0,338 ml, 4,18 mmol) y DIEA (0,321 ml, 1,840 mmol) se disolvieron en DCM (41,8 ml). Se añadió anhídrido triflico (0,565 ml, 3,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice en un embudo sinterizado con elución rápida de DCM para dar el Intermedio 135A (137,3 mg, 0,370 mmol, 44,2 %) en forma de un aceite de color rojo: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,78 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 2,62 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,10 min, El compuesto no se ionizó.

15

Intermedio 135B: 5-bromo-2-(furan-3-il)-7-metilquinoxalina

20



El Intermedio 135A (34,3 mg, 0,092 mmol) y ácido furan-3-ilborónico (10,34 mg, 0,092 mmol) se disolvieron en DMF (924 µl). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,53 mg, 5,55 µmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 55,5 µl, 0,111 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, se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método A, B del 20 al 100 % en 15 minutos), para dar el Intermedio 135B (2,9 mg, 0,010 mmol, 10,9 %) en forma de un sólido de color pardo: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,07 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 2,58 (s, 3H); LC-MS: Método H, El compuesto no se ionizó.

25

30

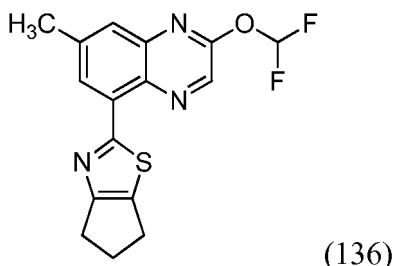
Ejemplo 135

El Intermedio 135B (2,9 mg, 10,03 µmol) y ácido benzofuran-2-ilborónico (2,437 mg, 0,015 mmol) se disolvieron en tolueno (752 µl) y EtOH (251 µl). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,491 mg, 0,602 µmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 6,02 µl, 0,012 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, se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 55 al 90 % en 10 minutos) para dar 135 (1,1 mg, 0,0032 mmol, 31,9 %): ¹H RMN (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ 9,19 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,67 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,28 min, MS (ESI) *m/z*: 327,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 95 %.

35

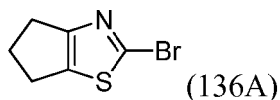
40

EJEMPLO 136 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol



5

Intermedio 136A: 2-bromo-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol



10 5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-amina, HCl (50 mg, 0,283 mmol) y nitrito de isoamilo (41,9 µl, 0,311 mmol) se disolvieron en MeCN (1132 µl). Se añadió en porciones bromuro de cobre (II) (60,9 mg, 0,425 mmol) durante 1 hora. Después de una hora más, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa de DCM se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 136A, que era volátil y se usó tal cual para la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 0,99 min, MS (ESI) *m/z*: 204/206 (M+H)⁺.

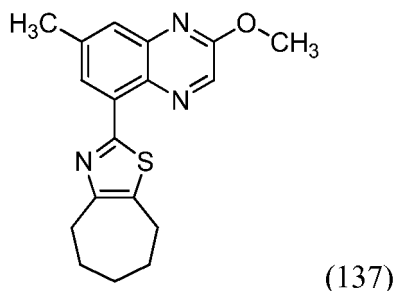
15

Ejemplo 136

El Intermedio I-1 (15 mg, 0,045 mmol) y el Intermedio 136A (13,66 mg, 0,067 mmol) se disolvieron en DMF (446 µl). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (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. Se añadieron más cantidad de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,187 mg, 2,68 µmol) y carbonato sódico (2 M, 26,8 µl, 0,054 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en el microondas durante 30 minutos. El compuesto se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 35 al 80 % en 10 minutos) y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, B del 45 al 80 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 136 (1,4 mg, 0,00403 mmol, 9,0 %): ¹H RMN (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,64 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,83-7,51 (m, 2H), 3,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,62-2,53 (m, 2H); LC-MS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) *m/z*: 333,9 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

25

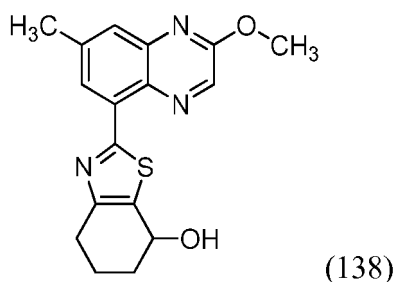
EJEMPLO 137 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol



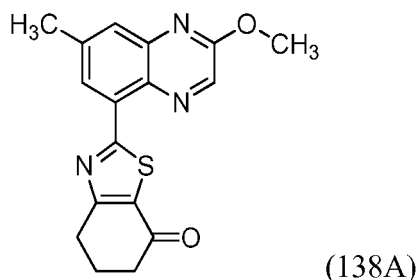
El Intermedio I-12 (10 mg, 0,043 mmol) y 2-clorocicloheptanona (6,28 mg, 0,043 mmol) se disolvieron en dioxano (857 µl) y se calentaron a 80 °C durante 18 horas. Se añadió más cantidad de 2-clorocicloheptanona (6,28 mg, 0,043 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 55 al 95 % en 10 minutos) para dar el Ejemplo 137 (2,9 mg, 0,00873 mmol, 20,4 %): ¹H RMN (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,48 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 4H); LC-MS: Método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) *m/z*: 326,1 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

40

EJEMPLO 138 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-ol



Intermedio 138A: 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5,6-dihidrobenzo[d]tiazol-7(4H)-ona

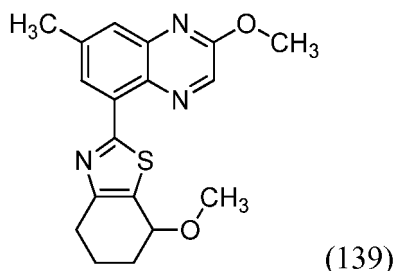


El Intermedio I-12 (15 mg, 0,064 mmol) y 2-clorociclohexano-1,3-diona (18,85 mg, 0,129 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (1286 μ l) y se calentaron a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 35 al 75 % en 10 minutos) para dar el Intermedio 138A (4,6 mg, 0,014 mmol, 21,6 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,67-2,58 (m, 5H), 2,24-2,15 (m, 2H); LC-MS: Método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) m/z : 326,1 (M+H) $^+$; Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

Ejemplo 138:

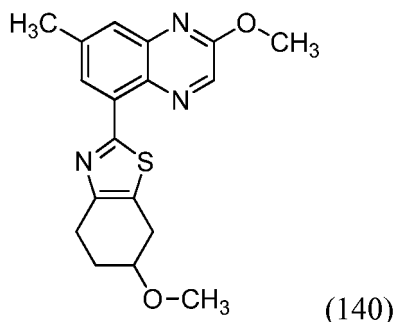
El Intermedio 138A (3,68 mg, 0,011 mmol) se disolvió en MeOH (565 μ l) y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (0,642 mg, 0,017 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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, B del 25 al 65 % en 10 minutos) para dar el Ejemplo 138 (2,3 mg, 0,00703 mmol, 62,1 %): ^1H RMN (500 MHz, METANOL- d_4) δ 8,49 (s, 1H), 8,30 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,24 (s a, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,13 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H); LC-MS: Método H, TR = 0,94 min, MS (ESI) m/z : 328,2 (M+H) $^+$; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLO 139 7-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol

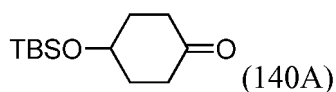


El Ejemplo 138 (9,9 mg, 0,030 mmol) se disolvió en THF (605 μ l). Se añadió hidruro sódico (1,330 mg, 0,033 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió yodometano (3,78 μ l, 0,060 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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, B del 40 al 80 % en 10 minutos) para dar el Ejemplo 139 (6,4 mg, 0,018 mmol, 60,8 %): ^1H RMN (500 MHz, METANOL- d_4) δ 8,51 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,9; 0,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 3,0; 1,7 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,16-2,00 (m, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H); LC-MS: Método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z : 342,2 (M+H) $^+$; Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

EJEMPLO 140 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol

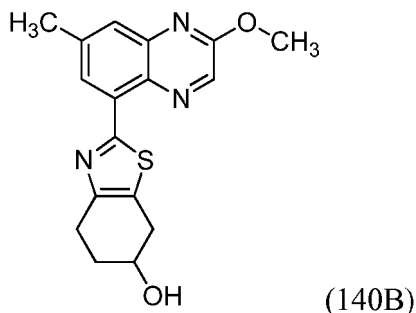


Intermedio 140A: 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexanona



4-hidroxiciclohexanona (500 mg, 4,38 mmol), TBS-Cl (792 mg, 5,26 mmol) e imidazol (447 mg, 6,57 mmol) se disolvieron en DCM (8761 μ l) durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 140A en forma de un aceite de color amarillo claro: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 4,09 (tt, *J* = 5,1, 2,7 Hz, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,99-1,77 (m, 4H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6 H).

Intermedio 140B: 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-ol

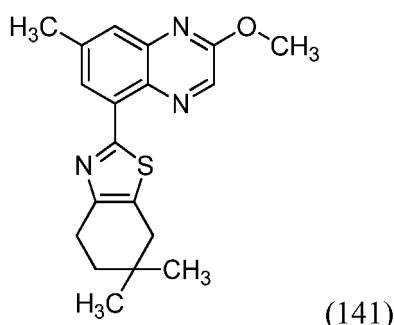


El Intermedio 140A (9,79 mg, 0,043 mmol), cloruro de magnesio (4,08 mg, 0,043 mmol) y NBS (7,63 mg, 0,043 mmol) se disolvieron en dioxano (429 μ l) y se calentaron a 70 °C durante 1 hora. Se añadió el Intermedio I-12 (10 mg, 0,043 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA (aprox. 1 ml) y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 20 al 60 % en 10 minutos) para dar el Intermedio 140B (2,7 mg, 0,00825 mmol, 19,2 %): ¹H RMN (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,48 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,18 (dd, *J* = 16,1; 4,8 Hz, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,83 (dd, *J* = 16,2; 7,2 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H); LC-MS: Método H, TR = 0,95 min, MS (ESI) *m/z*: 328,3 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

Ejemplo 140

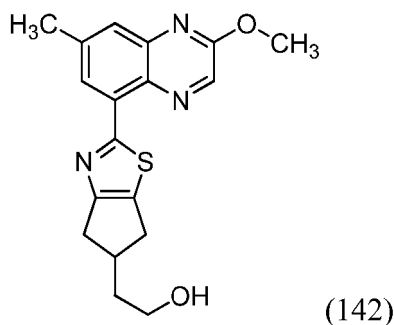
El Intermedio 140B (1,78 mg, 5,44 μ mol) se disolvió en THF (109 μ l). Se añadió hidruro sódico (0,239 mg, 5,98 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió yodometano (0,680 μ l, 10,87 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), 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, B del 45 al 90 % en 10 minutos) para dar el Ejemplo 140 (0,9 mg, 0,00264 mmol, 48,5 %): ¹H RMN (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,48 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,20 (dd, *J* = 16,4; 5,4 Hz, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,18-2,03 (m, 2H); LC-MS: Método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) *m/z*: 342,2 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLO 141 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol

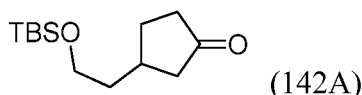


4,4-Dimetilciclohexanona (6,49 mg, 0,051 mmol), cloruro de magnesio (4,08 mg, 0,043 mmol) y NBS (9,16 mg, 0,051 mmol) se disolvieron en dioxano (429 μ l) y se calentaron a 70 °C durante 1 hora. Se añadió el Intermedio I-12 (10 mg, 0,043 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 55 al 100 % en 10 minutos) para dar el Ejemplo 141 (3,3 mg, 0,00943 mmol, 22 %): ^1H RMN (500 MHz, METANOL- d_4) δ 8,48 (s, 1H), 8,27 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,9; 0,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,88 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,72 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H); LC-MS: Método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) m/z : 340,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

EJEMPLO 142 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-5-il)etanol



Intermedio 142A: 3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)ciclopentanona

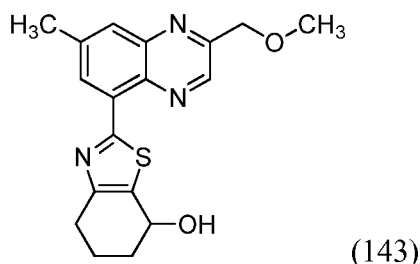


3-(2-hidroxietil)ciclopentanona (500 mg, 3,90 mmol), TBS-Cl (706 mg, 4,68 mmol) e imidazol (398 mg, 5,85 mmol) se disolvieron en DCM (7802 μ l) durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, HCl 1 N, NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 142A en forma de un aceite de color amarillo claro: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 3,63-3,52 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,73 (ddd, J = 17,9, 10,0, 1,3 Hz, 1H), 1,65-1,40 (m, 3H), 0,80 (s, 9H), -0,05 (s, 6H).

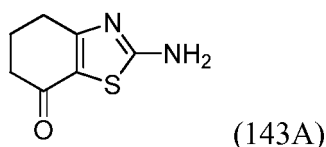
Ejemplo 142:

El Intermedio 142A (18,71 mg, 0,077 mmol), cloruro de magnesio (6,12 mg, 0,064 mmol) y NBS (13,73 mg, 0,077 mmol) se disolvieron en dioxano (643 μ l) y se calentaron a 70 °C durante 1 hora. Se añadió 2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-carbotioamida (15 mg, 0,064 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en 90:10:0,1 de MeOH:H $_2$ O:TFA (aprox. 1 ml) durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 35 al 80 % en 10 minutos) para dar el Ejemplo 142 (2,9 mg, 0,00790 mmol, 12,3 %): LC-MS: Método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z : 342,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Método B de HPLC analítica: pureza del 93 %.

EJEMPLO 143 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-ol

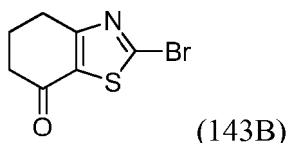


Intermedio 143A: 2-amino-5,6-dihidrobenzo[d]tiazol-7(4H)-ona, HCl



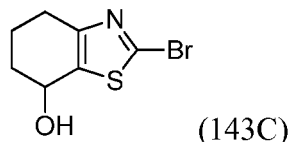
Se disolvieron 2-clorociclohexano-1,3-diona (1 g, 6,82 mmol) y tiourea (0,519 g, 6,82 mmol) en EtOH (13,65 ml) y se calentaron a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración por succión, lavando con EtOH para dar el Intermedio 143A (790 mg, 3,86 mmol, 56,6 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 2,80 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,51 (dd, J = 7,2; 5,8 Hz, 2H), 2,15 (quint., J = 6,4 Hz, 2H); LC-MS: Método H, TR = 0,63 min, MS (ESI) m/z: 169,0 (M+H)⁺.

Intermedio 143B: 2-bromo-5,6-dihidrobenzo[d]tiazol-7(4H)-ona



Se disolvieron bromuro de cobre (II) (1,466 g, 6,56 mmol) y nitrito de t-butilo (0,780 ml, 6,56 mmol) en MeCN (15,44 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 143A (0,79 g, 3,86 mmol) se disolvió en MeCN (23,16 ml), se añadió la solución de cobre y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 143B (817,9 mg, 3,52 mmol, 91 %) en forma de un sólido de color naranja: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,64 (dd, J = 7,3; 5,7 Hz, 2H), 2,24 (quint., J = 6,4 Hz, 2H); LC-MS: Método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z: 232/234 (M+H)⁺.

Intermedio 143C: 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-ol



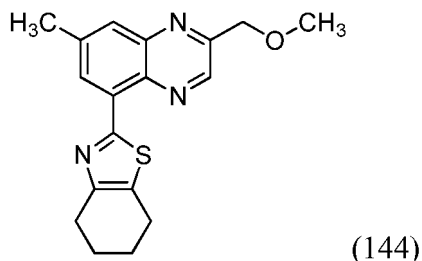
El Intermedio 143B (500 mg, 2,154 mmol) se disolvió en MeOH (10,8 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (163 mg, 4,31 mmol) y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 143C (488 mg, 2,084 mmol, 97 %) en forma de un aceite de color naranja: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,93 (s a, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 2H); LC-MS: Método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) m/z: 234/236 (M+H)⁺.

Ejemplo 143

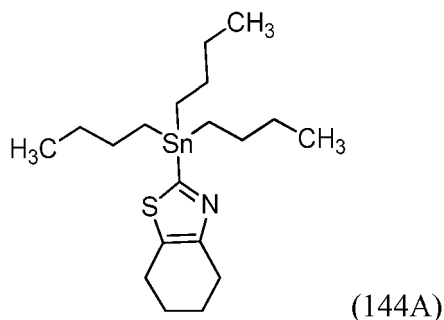
El Intermedio I-2 se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de 17 minutos de MeOH del 0 al 20 % en DCM) para dar (2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)boronato de dimetilo (25 mg, 0,096 mmol), El Intermedio 143C (27,0 mg, 0,115 mmol) y fosfato potásico tribásico (40,8 mg, 0,192 mmol) se disolvieron en DMF (961 µl) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (11,11 mg, 9,61 µmol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de

reacción se calentó a 85 °C at durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 20 al 60 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 143 (5,4 mg, 0,015 mmol, 15,1 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 5,56 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,92 (s a, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H); LC-MS: Método H, TR = 1,02 min, MS (ESI) m/z : 342,2 (M+H) $^+$; Método B de HPLC analítica: pureza del 92 %.

EJEMPLO 144 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol



Intermedio 144A: 2-(tributilestanil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol

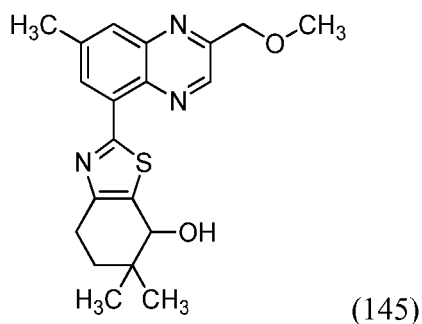


Se disolvió 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol (25 mg, 0,115 mmol) en Et₂O (458 μ l) y se enfrió a -78 °C. Se añadió BuLi (60,0 μ l, 0,126 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió tributilcloroestano (31,1 μ l, 0,115 mmol) y se agitó durante 40 minutos. La mezcla de 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 144A, que se usó directamente en la siguiente reacción.

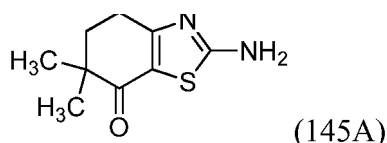
Ejemplo 144:

el Intermedio I-2E (15 mg, 0,056 mmol), el Intermedio 144A (30,1 mg, 0,070 mmol) y acetato potásico (11,02 mg, 0,112 mmol) se disolvieron en dioxano (814 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (3,24 mg, 2,81 μ mol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C en el microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, HCl 1 N, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), 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, B del 40 al 80 % en 20 minutos) y se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, B del 50 al 85 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 144 (1,9 mg, 0,00584 mmol, 10,4 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,88 (s a, 2H), 2,82 (s a, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,87 (s a, 4H); LC-MS: Método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z : 326,3 (M+H) $^+$; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLO 145 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-ol



Intermedio 145A: 2-amino-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[d]tiazol-7(4H)-ona, HCl

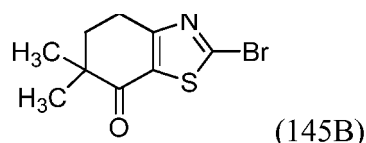


5

Se disolvieron 2-bromo-4,4-dimetilciclohexano-1,3-diona (0,5 g, 2,282 mmol) y tiourea (0,174 g, 2,282 mmol) en EtOH (4,56 ml) y se calentaron a 75 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después a 0 °C y el sólido se recogió por filtración por succión, lavando con EtOH frío para dar el Intermedio 145A (128,3 mg, 0,551 mmol, 24,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino: ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 2,90 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,20 (s, 6H); LC-MS: Método H, TR = 0,85 min, MS (ESI) m/z: 197,1 (M+H)⁺.

10

Intermedio 145B: 2-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidrobenzo[d]tiazol-7(4H)-ona

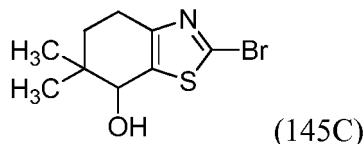


15

Bromuro de cobre (II) (248 mg, 1,111 mmol) y nitrito de t-butilo (132 µl, 1,111 mmol) se disolvieron en MeCN (2615 µl) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 145A (128,3 mg, 0,654 mmol) se disolvió en MeCN (3922 µl), se añadió la solución de cobre y la agitación se continuó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 145B (110 mg, 0,423 mmol, 64,7 %): ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,25 (s, 6H); LC-MS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z: 260/262 (M+H)⁺.

20

Intermedio 145C: 2-bromo-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-ol



25

El Intermedio 145B (110 mg, 0,423 mmol) se disolvió en MeOH (2114 µl) y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (32,0 mg, 0,846 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 145C (107 mg, 0,408 mmol, 97 %) en forma de un aceite de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,88-2,68 (m, 2H), 1,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 1,82 (dt, J = 13,8; 5,9 Hz, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,02 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) m/z: 263,9 (M+H)⁺.

30

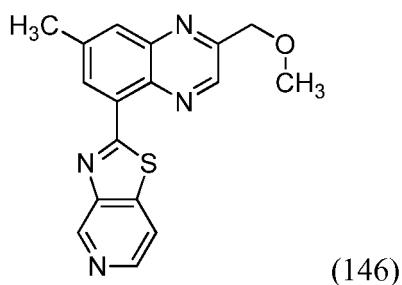
35 Ejemplo 145

El Intermedio I-2 se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de 17 minutos de MeOH del 0 al 20 % en DCM) para dar (2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)boronato de dimetilo (20 mg, 0,077 mmol). El Intermedio 145C (24,19 mg, 0,092 mmol) y fosfato potásico tribásico (32,6 mg, 0,154 mmol) se disolvieron en DMF (769 µl) y se desgasificaron burbujando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (8,89 mg, 7,69 µmol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 40 al 80 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 145 (5,6 mg, 0,015 mmol, 18,9 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 5,58 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,48 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z: 370,1 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

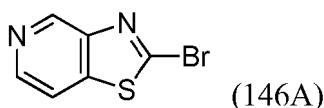
45

EJEMPLO 146 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[4,5-c]piridina

50



Intermedio 146A: 2-bromotiazolo[4,5-c]piridina

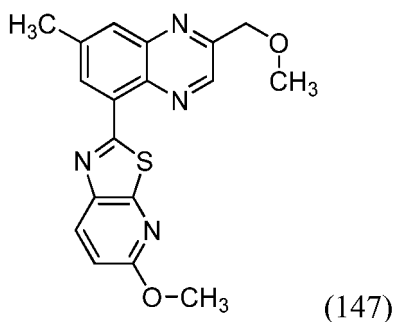


Bromuro de cobre (II) (71,6 mg, 0,320 mmol) y nitrito de t-butilo (38,1 μ l, 0,320 mmol) se disolvieron en MeCN (754 μ l) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. Tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina, TFA (50 mg, 0,189 mmol) se disolvió en MeCN (1131 μ l), se añadió la solución de cobre y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 146A (12,5 mg, 0,058 mmol, 30,8 %) en forma de un sólido de color pardo: LC-MS: Método H, TR = 0,68 min, MS (ESI) *m/z*: 215/217 (M+H)⁺.

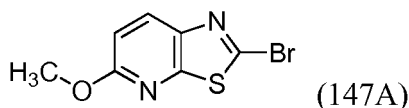
Ejemplo 146:

El Intermedio I-2 (10 mg, 0,032 mmol) y el Intermedio 146A (10,27 mg, 0,048 mmol) se disolvieron en DMF (318 μ l). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,560 mg, 1,910 μ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 19,10 μ l, 0,038 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, B del 25 al 65 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 146 (3,0 mg, 0,00893 mmol, 28,1 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s a, 1H), 9,14 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 4,84 (s a, 2H), 3,49 (s a, 3H), 2,72 (s a, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,90 min, MS (ESI) *m/z*: 323,3 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

EJEMPLO 147 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridina



Intermedio 147A: 2-bromo-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridina

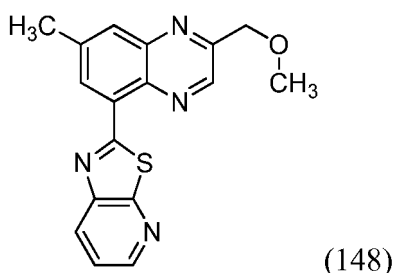


Bromuro de cobre (II) (64,3 mg, 0,288 mmol) y nitrito de t-butilo (34,2 μ l, 0,288 mmol) se disolvieron en MeCN (677 μ l) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. 5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-amina, TFA (50 mg, 0,169 mmol) se disolvió en MeCN (1016 μ l), se añadió la solución de cobre y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 147A en forma de un sólido de color castaño: ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) *m/z*: 245/247 (M+H)⁺.

Ejemplo 147

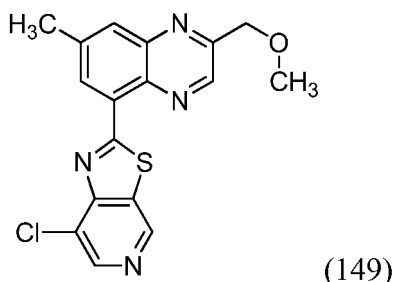
El Intermedio I-2 (10 mg, 0,032 mmol) y el Intermedio 147A (11,70 mg, 0,048 mmol) se disolvieron en DMF (318 µl). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,560 mg, 1,910 µmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 19,10 µl, 0,038 mmol) 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, B del 45 al 85 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 147 (3,1 mg, 0,00862 mmol, 27,1 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (s a, 1H), 8,81 (s a, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,84 (s a, 2H), 4,02 (s a, 3H), 3,49 (s a, 3H), 2,70 (s a, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,34 min, MS (ESI) *m/z*: 353,2 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

EJEMPLO 148 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)thiazolo[5,4-b]piridina



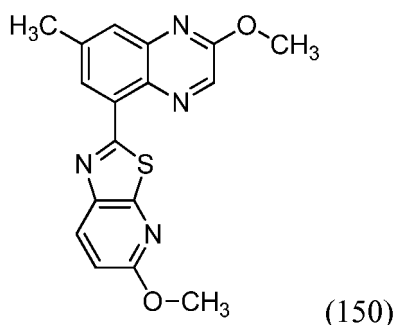
El Intermedio I-2 (10 mg, 0,032 mmol) y 2-bromothiazolo[5,4-b]piridina (10,27 mg, 0,048 mmol) se disolvieron en DMF (318 µl). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,560 mg, 1,910 µmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 19,10 µl, 0,038 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, B del 30 al 70 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 148 (3,0 mg, 0,00893 mmol, 28,1 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (s a, 1H), 8,89 (s a, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 4,84 (s a, 2H), 3,49 (s a, 3H), 2,72 (s a, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) *m/z*: 323,2 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

EJEMPLO 149 7-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)thiazolo[5,4-c]piridina



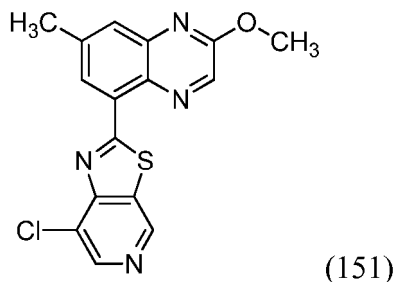
El Intermedio I-2 (10 mg, 0,032 mmol) y 2-bromo-7-clorothiazolo[5,4-c]piridina (11,91 mg, 0,048 mmol) se disolvieron en DMF (318 µl). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,560 mg, 1,910 µmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 19,10 µl, 0,038 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, B del 45 al 85 % en 12 minutos) para dar el Ejemplo 149 (3,1 mg, 0,00834 mmol, 26,2 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,75 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,28 min, MS (ESI) *m/z*: 357,1 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

EJEMPLO 150 5-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)thiazolo[5,4-b]piridina



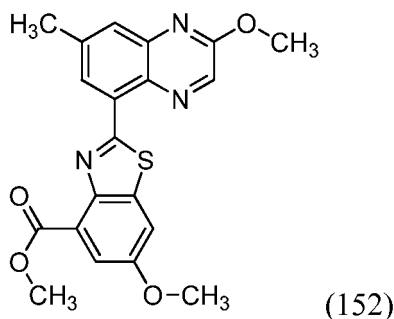
el Intermedio I-9 (10 mg, 0,033 mmol), 2-bromo-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridina (9,80 mg, 0,040 mmol) y fosfato potásico tribásico (14,14 mg, 0,067 mmol) se disolvieron en DMF (333 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (3,85 mg, 3,33 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 60 al 100 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 150 (1,1 mg, 0,00325 mmol, 9,8 %): LC-MS: Método H, TR = 1,50 min, MS (ESI) m/z : 339,1 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLO 151 7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазolo[5,4-c]piridina



el Intermedio I-9 (10 mg, 0,033 mmol), 2-bromo-7-clorotiazolo[5,4-c]piridina (9,98 mg, 0,040 mmol) y fosfato potásico tribásico (14,14 mg, 0,067 mmol) se disolvieron en DMF (333 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (3,85 mg, 3,33 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 50 al 100 % en 20 minutos) y después se purificó de nuevo de manera preparativa (Método D, B del 45 al 85 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 151 (0,9 mg, 0,00252 mmol, 7,6 %): ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,17 (s a, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 4,18 (s a, 3H), 2,73 (s a, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,40 min, MS (ESI) m/z : 343,1 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

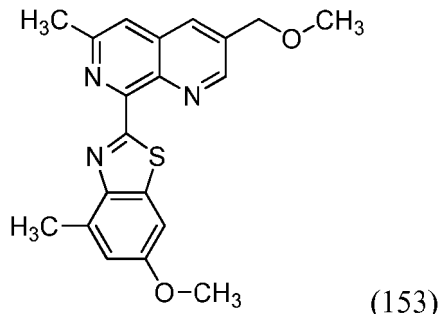
EJEMPLO 152 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiазol-4-carboxilato de metilo



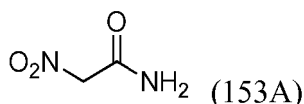
El Intermedio I-9 (99 mg, 0,331 mmol), el Intermedio I-20C (100 mg, 0,331 mmol) y fosfato potásico tribásico (141 mg, 0,662 mmol) se disolvieron en DMF (3310 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (38,2 mg, 0,033 mmol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 60 al 100 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 152 (2,7 mg, 0,00676 mmol, 2 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,57 (s a, 1H),

4,10 (s a, 3H), 4,01 (s a, 3H), 3,93 (s a, 3H), 2,67 (s a, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,40 min, MS (ESI) m/z : 396,1 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

EJEMPLO 153 6-metoxi-2-(3-(metoximetil)-6-metil-1,7-naftiridin-8-il)-4-metilbenzo[d]tiazol

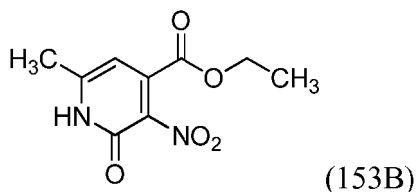


Intermedio 153A: 2-nitroacetamida



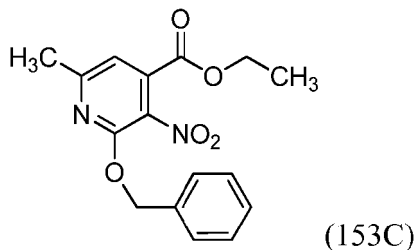
Se disolvió 2-nitroacetato de etilo (1 g, 7,51 mmol) en NH₃ en MeOH (7 M, 16,10 ml, 113 mmol) y se calentó a 65 °C en un tubo cerrado herméticamente a durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el Intermedio 153A, que se usó directamente en la siguiente reacción.

Intermedio 153B: 6-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de etilo



El Intermedio 153A (782 mg, 7,51 mmol), 2,4-dioxovalerato de etilo (1161 µl, 8,27 mmol) y acetato de piperidinio (1091 mg, 7,51 mmol) se disolvieron en agua (37,6 ml) y se agitaron durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en DCM, se filtró y se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 80 g, gradiente de 29 minutos de MeOH del 0 al 20 % en DCM) para dar el Intermedio 153B (890 mg, 3,93 mmol, 52,4 %) en forma de un sólido de color naranja: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,49 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 4,40 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,49 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,90 min, MS (ESI) m/z : 227,2 (M+H)⁺.

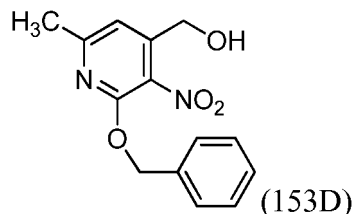
Intermedio 153C: 2-(benciloxi)-6-metil-3-nitroisonicotinato de etilo



El Intermedio 153B (400 mg, 1,768 mmol) se suspendió en tolueno (11,8 ml). Se añadieron óxido de plata (1025 mg, 4,42 mmol) y después bromuro de bencilo (210 µl, 1,768 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro micrométrico. El residuo se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 153C (260 mg, 0,822 mmol, 46,5 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,49-7,30 (m, 5H), 7,22 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,39 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,57 (d, *J* = 0,4 Hz, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LC-MS: Método

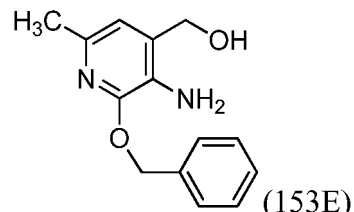
H, TR = 1,32 min, MS (ESI) m/z : 317,1 (M+H)⁺.

Intermedio 153D: (2-(benciloxi)-6-metil-3-nitropiridin-4-il)metanol



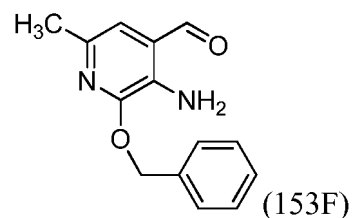
Se disolvieron borohidruro sódico (93 mg, 2,466 mmol) y cloruro de calcio (137 mg, 1,233 mmol) en THF (3288 μ l). Después de 1 hora, se añadió gota a gota una solución del Intermedio 153C (260 mg, 0,822 mmol) en THF (822 μ l). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 153D (169 mg, 0,616 mmol, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,49-7,44 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,54 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) m/z : 275,1 (M+H)⁺.

Intermedio 153E: (3-amino-2-(benciloxi)-6-metilpiridin-4-il)metanol



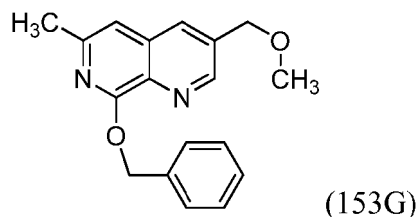
El Intermedio 153D (169 mg, 0,616 mmol) se disolvió en MeOH (4213 μ l) y THF (527 μ l). Se añadieron cloruro de amonio (659 mg, 12,32 mmol) y cinc (403 mg, 6,16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc/carbonato sódico saturado y se dejó en agitación vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 153E (146,7 mg, 0,601 mmol, 97 %) en forma de un aceite de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,52-7,47 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,10 (s a, 2H), 2,39 (d, J = 0,4 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z : 245,2 (M+H)⁺.

Intermedio 153F: 3-amino-2-(benciloxi)-6-metilisonicotinaldehído



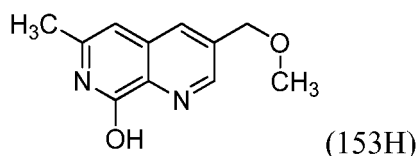
El Intermedio 153E (146 mg, 0,598 mmol) se disolvió en CHCl₃ (3984 μ l). Se añadió dióxido de manganeso (312 mg, 3,59 mmol). Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el Intermedio 153F (125,7 mg, 0,519 mmol, 87 %) en forma de un aceite de color naranja: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,81 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,08 (s a, 2H), 5,36 (s, 2H), 2,33 (d, J = 0,7 Hz, 3H); LCMS: Método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) m/z : 243,3 (M+H)⁺.

Intermedio 153G: 8-(benciloxi)-3-(metoximetil)-6-metil-1,7-naftiridina



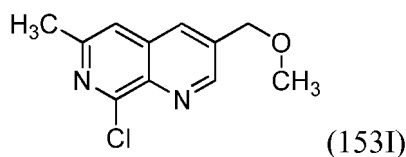
El Intermedio 153F (125 mg, 0,516 mmol), 3-metoxipropanal (50,0 mg, 0,568 mmol) y metóxido sódico (0,5 M, 1135 μ l, 0,568 mmol) se disolvieron en MeOH (5159 μ l) y se calentaron a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 153G (47 mg, 0,160 mmol, 30,9 %) en forma de un aceite de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ 8,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,66 (d, $J = 0,7$ Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,57 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) m/z : 295,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 153H: 3-(metoximetil)-6-metil-1,7-naftiridin-8-ol



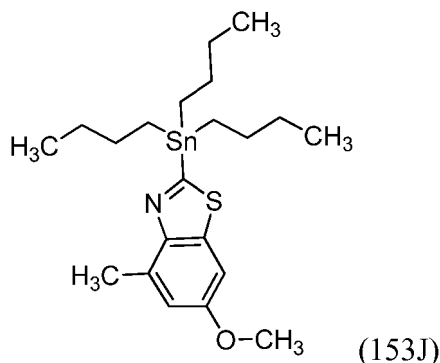
El Intermedio 153G (47 mg, 0,160 mmol) se disolvió en MeOH (1597 μ l). Se añadió paladio sobre carbono (16,99 mg, 0,016 mmol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente en una atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío para dar el Intermedio 153H (29,6 mg, 0,145 mmol, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS: Método H, TR = 0,71 min, MS (ESI) m/z : 205,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 153I: 8-cloro-3-(metoximetil)-6-metil-1,7-naftiridina



El Intermedio 153H (29,6 mg, 0,145 mmol) se disolvió en POCl_3 (675 μ l, 7,25 mmol) y se calentó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado, y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 153I (24,3 mg, 0,109 mmol, 75 %) en forma de un sólido de color pardo: ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ 8,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,09-8,04 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,72 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,72 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,83 min, MS (ESI) m/z : 223,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 153J: 6-metoxi-4-metil-2-(tributilestanil)benzo[d]tiazol



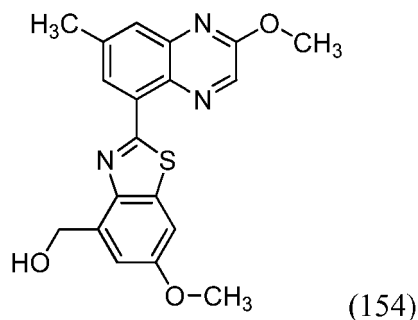
El Intermedio I-3 (20 mg, 0,077 mmol) se disolvió en Et_2O (310 μ l) y se enfrió a -78 °C. Se añadió BuLi (2,5 M, 34,1 μ l, 0,085 mmol). Después de 30 minutos, se añadió tributilcloroestano (21,02 μ l, 0,077 mmol). Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró 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 153J, que se usó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 153

El Intermedio 153I (10 mg, 0,045 mmol), el Intermedio 153J (30,5 mg, 0,065 mmol) y acetato potásico (8,82 mg,

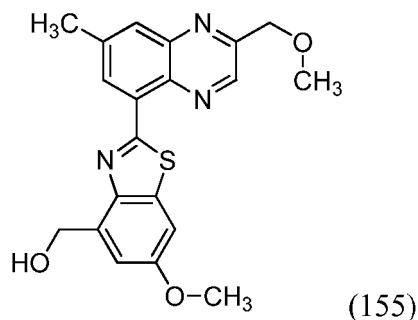
0,090 mmol) se disolvieron en dioxano (449 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (2,59 mg, 2,245 μ mol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C en el microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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, B del 20 al 60 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 153 (6 mg, 0,016 mmol, 35,8 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,39-8,34 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : 366,1 (M+H) $^+$; Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

10 EJEMPLO 154 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol



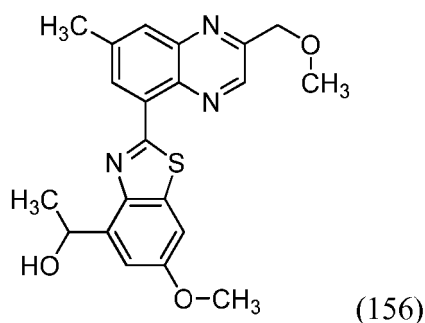
El Intermedio I-9 (12,77 mg, 0,043 mmol), el Intermedio I-20D (14 mg, 0,051 mmol) y fosfato potásico tribásico (18,07 mg, 0,085 mmol) se disolvieron en DMF (426 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (4,92 mg, 4,26 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 45 al 90 % en 10 minutos) para dar el Ejemplo 154 (4,5 mg, 0,011 mmol, 26,5 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,26 min, MS (ESI) m/z : 368,2 (M+H) $^+$; Método B de HPLC analítica: pureza del 92 %.

EJEMPLO 155 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol

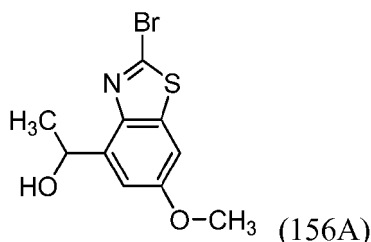


El Intermedio I-2 (13,37 mg, 0,043 mmol), el Intermedio I-20D (14 mg, 0,051 mmol) y fosfato potásico tribásico (18,07 mg, 0,085 mmol) se disolvieron en DMF (426 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (4,92 mg, 4,26 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 30 al 70 % en 12 minutos) para dar el Ejemplo 155 (3,9 mg, 0,01012 mmol, 23,8 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,71 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z : 382,1 (M+H) $^+$; Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

EJEMPLO 156 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol



Intermedio 156A: 1-(2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)etanol

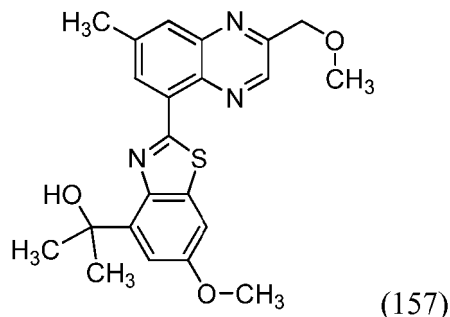


El Intermedio I-20 (40 mg, 0,147 mmol) se disolvió en THF (294 μ l) y se enfrió a -78°C . Se añadió bromuro de metilmagnesio (61,2 μ l, 0,184 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 156A (26,8 mg, 0,093 mmol, 63,3 %) en forma de un aceite transparente: ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ 7,17-7,11 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 5,41-5,31 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,44-3,34 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,06 min, MS (ESI) m/z : 288/290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

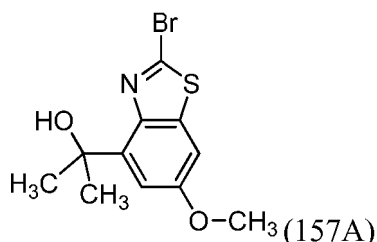
Ejemplo 156

El Intermedio I-2 (12,18 mg, 0,039 mmol), el Intermedio 156A (13,4 mg, 0,047 mmol) y fosfato potásico tribásico (16,45 mg, 0,078 mmol) se disolvieron en DMF (388 μ l) y se desgasificaron burbujando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (4,48 mg, 3,88 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 30 al 70 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 156 (5,1 mg, 0,012 mmol, 31,9 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s a, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,25 (s a, 1H), 5,68 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,83 (s a, 2H), 3,89 (s a, 3H), 3,49 (s a, 3H), 2,71 (s a, 3H), 1,57 (d, J = 5,0 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z : 396,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

EJEMPLO 157 2-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)propan-2-ol



Intermedio 157A: 2-(2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)propan-2-ol

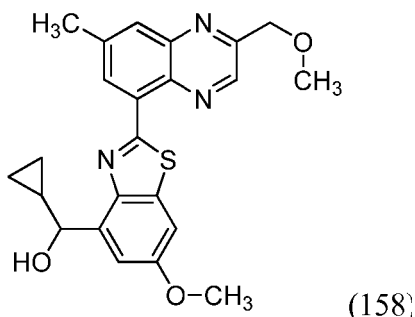


El Intermedio I-20C (50 mg, 0,165 mmol) se disolvió en THF (331 μ l) y se enfrió a -78°C . Se añadió bromuro de metilmagnesio (124 μ l, 0,372 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 0°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 157A (13,6 mg, 0,045 mmol, 27,2 %) en forma de un aceite transparente: LC-MS: Método H, TR = 1,00 min, MS (ESI) m/z : 302/304 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

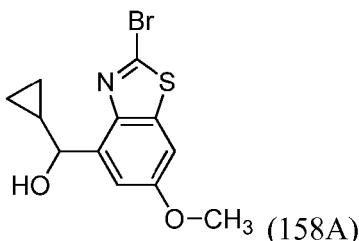
Ejemplo 157

El Intermedio I-2 (11,78 mg, 0,038 mmol), el Intermedio 157A (13,6 mg, 0,045 mmol) y fosfato potásico tribásico (15,92 mg, 0,075 mmol) se disolvieron en DMF (375 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (4,33 mg, 3,75 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 40 al 80 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 157 (8,1 mg, 0,020 mmol, 52,2 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,11 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,62 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,84 (s, 6H); LC-MS: Método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) m/z : 410,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$; Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

EJEMPLO 158 Ciclopropil(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol



Intermedio 158A: (2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(ciclopropil)metanol

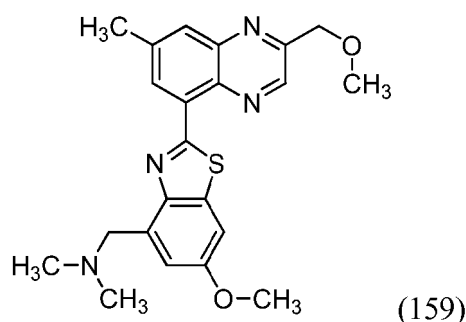


El Intermedio I-20 (40 mg, 0,147 mmol) se disolvió en THF (294 μ l) y se enfrió a -78°C . Se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (367 μ l, 0,184 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 0°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 158A (24,5 mg, 0,078 mmol, 53 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente reacción.

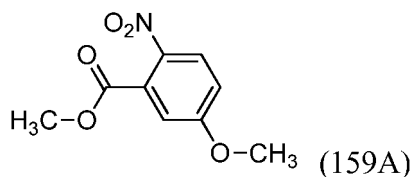
Ejemplo 158:

El Intermedio I-2 (14,40 mg, 0,046 mmol), el Intermedio 158A (12 mg, 0,038 mmol) y fosfato potásico tribásico (16,21 mg, 0,076 mmol) se disolvieron en DMF (382 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (4,41 mg, 3,82 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 35 al 75 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 158 (9,2 mg, 0,022 mmol, 57,1 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 6,5; 5,1 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,36-1,27 (m, 1H), 0,62 (dt, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 0,54 (td, J = 9,1; 5,1 Hz, 1H), 0,49-0,42 (m, 1H), 0,42-0,34 (m, 1H); LC-MS: Método H, TR = 1,11 min, MS (ESI) m/z : 421,8 (M+H) $^+$; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLO 159 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina

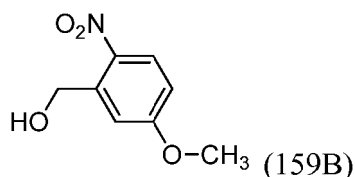


Intermedio 159A: 5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo



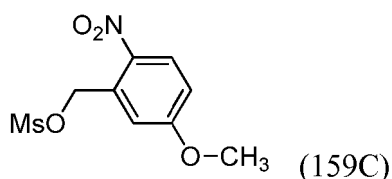
Se disolvió ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico (2 g, 10,14 mmol) en MeOH (50,7 ml). Se añadió SOCl_2 (2,96 ml, 40,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 1 N, después con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 159A (1,7786 g, 8,42 mmol, 83 %) en forma de un aceite de color pardo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H); LC-MS: Método H, El compuesto no se ionizó.

Intermedio 159B: (5-metoxi-2-nitrofenil)metanol



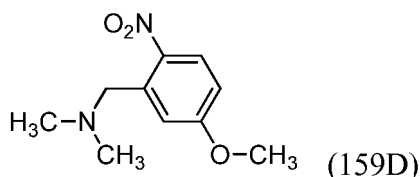
El Intermedio 159A (1,676 g, 7,94 mmol) se disolvió en tolueno (52,9 ml) y THF (26,5 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió DIBAL-H (17,46 ml, 17,46 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con HCl 1 N y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 80 g, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 159B (1,21 g, 6,61 mmol, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9,0; 2,9 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,55 (t, J = 6,6 Hz, 1H); LC-MS: Método H, El compuesto no se ionizó.

Intermedio 159C: metanosulfonato de 5-metoxi-2-nitrobenzilo



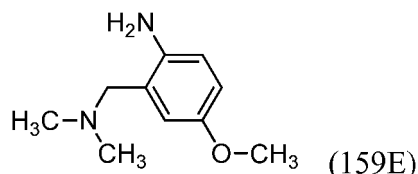
El Intermedio 159B (0,2 g, 1,092 mmol) y TEA (0,457 ml, 3,28 mmol) se disolvieron en DCM (21,84 ml). Se añadió anhídrido de metanosulfónico (0,228 g, 1,310 mmol) durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 159C. El material se usó en bruto en la siguiente etapa.

Intermedio 159D: 1-(5-metoxi-2-nitrofenil)-N,N-dimetilmetanamina



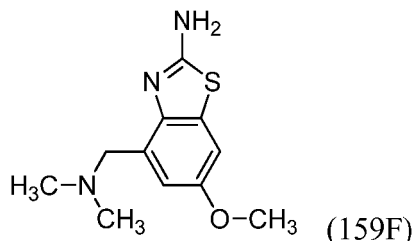
El Intermedio 159C (0,285 g, 1,091 mmol), DIEA (0,286 ml, 1,636 mmol) y dimetilamina (1,091 ml, 2,182 mmol) se disolvieron en THF (10,91 ml) durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 159D (66,4 mg, 0,316 mmol, 29 %) en forma de un aceite de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 9,0; 2,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 2,27 (s, 6H); LC-MS: Método H, TR = 0,54 min, MS (ESI) m/z: 211,2 (M+H)⁺.

Intermedio 159E: 2-((dimetilamino)metil)-4-metoxianilina, TFA



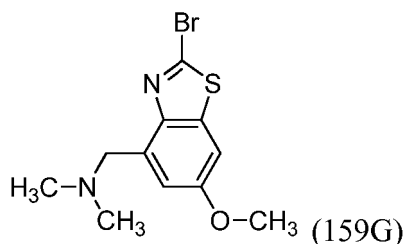
El Intermedio 159D (66 mg, 0,314 mmol) se disolvió en MeOH (2147 µl) y THF (268 µl). Se añadieron cloruro de amonio (336 mg, 6,28 mmol) y cinc (205 mg, 3,14 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y carbonato sódico saturado y se dejó en agitación vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método A, B del 20 al 100 % en 12 minutos) para dar el Intermedio 159E (34,3 mg, 0,117 mmol, 37,1 %) en forma de un aceite de color pardo: ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 6,99-6,94 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,87 (s, 6H); LC-MS: Método H, TR = 0,55 min, MS (ESI) m/z: 181,2 (M+H)⁺.

Intermedio 159F: 4-((dimetilamino)metil)-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina



El Intermedio 159E (34,3 mg, 0,117 mmol) se disolvió en MeCN (583 µl). Se añadió tiocianato de amonio (13,31 mg, 0,175 mmol), seguido de tribromuro de benciltrimetilamonio (45,5 mg, 0,117 mmol) durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 159F (10,3 mg, 0,043 mmol, 37,2 %) en forma de un aceite de color amarillo: LC-MS: Método H, TR = 1,01 min, MS (ESI) m/z: 238,1 (M+H)⁺.

Intermedio 159G: 1-(2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina

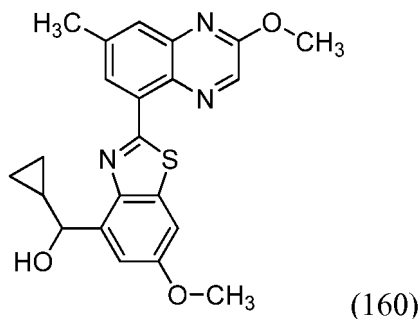


Bromuro de cobre (II) (16,00 mg, 0,072 mmol) y nitrito de t-butilo (8,52 μ l, 0,072 mmol) se disolvieron en MeCN (169 μ l) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 159F (10 mg, 0,042 mmol) se disolvió en MeCN (253 μ l), se añadió la solución de cobre y la mezcla de reacción se agitó durante 75 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 159G (9,8 mg, 0,033 mmol, 77 %), que se usó tal cual para la siguiente etapa: LC-MS: Método H, TR = 1,017 min, MS (ESI) m/z : 301/303 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 159

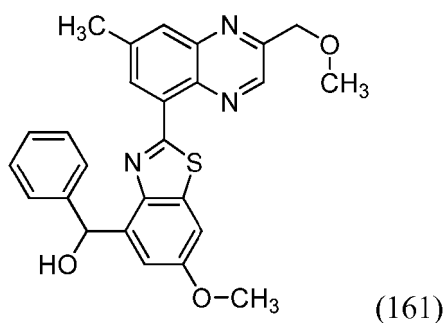
El Intermedio I-2 (12,27 mg, 0,039 mmol), el Intermedio 159G (9,8 mg, 0,033 mmol) y fosfato potásico tribásico (13,81 mg, 0,065 mmol) se disolvieron en DMF (325 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (3,76 mg, 3,25 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 20 al 60 % en 20 minutos) y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, B del 20 al 60 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 159 (2,8 mg, 0,00651 mmol, 20 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,59 (s a, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,72 (s, 6H) (1 grupo metilo enterrado bajo el pico de agua); LC-MS: Método H, TR = 0,80 min, MS (ESI) m/z : 408,8 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 95 %.

EJEMPLO 160 Ciclopropil(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol

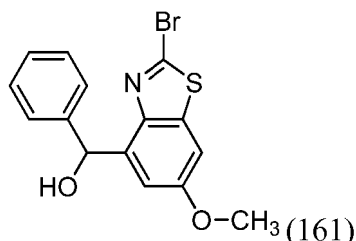


El Intermedio I-9 (13,76 mg, 0,046 mmol), el Intermedio 158A (12 mg, 0,038 mmol) y fosfato potásico tribásico (16,21 mg, 0,076 mmol) se disolvieron en DMF (382 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (4,41 mg, 3,82 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 45 al 85 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 160 (4,2 mg, 0,0103 mmol, 27 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 6,5; 5,1 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,34-1,27 (m, 1H), 0,61 (dt, J = 9,0; 4,4 Hz, 1H), 0,57-0,50 (m, 1H), 0,49-0,42 (m, 1H), 0,42-0,34 (m, 1H); LC-MS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z : 407,8 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

EJEMPLO 161 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(fenil)metanol



Intermedio 161A: (2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(fenil)metanol

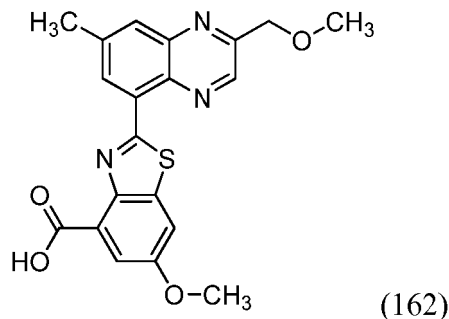


El Intermedio I-20 (40 mg, 0,147 mmol) se disolvió en THF (294 μ l) y se enfrió a -78°C . Se añadió bromuro de fenilmagnesio (61,2 μ l, 0,184 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 0°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 161A (33,6 mg, 0,096 mmol, 65,3 %) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS: Método H, TR = 1,01 min, MS (ESI) m/z : 350/352 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

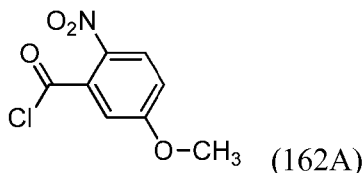
Ejemplo 161:

El Intermedio I-2 (14,80 mg, 0,047 mmol), el Intermedio 161A (16,5 mg, 0,047 mmol) y fosfato potásico tribásico (20,00 mg, 0,094 mmol) se disolvieron en DMF (471 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (5,44 mg, 4,71 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 40 al 75 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 161 (11 mg, 0,024 mmol, 50 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,72 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,74 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z : 457,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$; Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

EJEMPLO 162 ácido 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-carboxílico

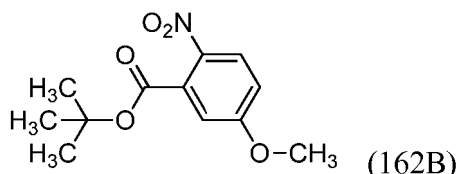


Intermedio 162A: cloruro de 5-metoxi-2-nitrobenzoilo



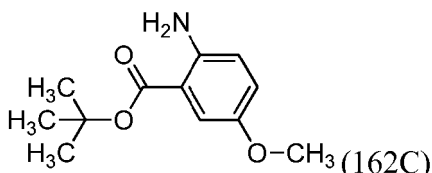
Se disolvió ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico (1 g, 5,07 mmol) en DCM (50,7 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (0,958 ml, 11,16 mmol) y después DMF (0,039 ml, 0,507 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se almacenó en HIVAC para dar el Intermedio 162A, que se usó directamente en la siguiente reacción.

Intermedio 162B: 5-metoxi-2-nitrobenzoato de *tert*-butilo



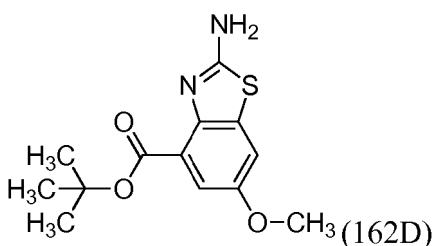
El Intermedio 162A (1,094 g, 5,07 mmol) se disolvió en THF (50,7 ml). Se añadió *tert*-butoxido potásico (0,854 g, 7,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 162B (910 mg, 3,59 mmol, 70,8 %) en forma de un aceite de color pardo: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,58 (s, 9H); LC-MS: Método H, el compuesto no se ionizó.

Intermedio 162C: 2-amino-5-metoxibenzoato de *tert*-butilo



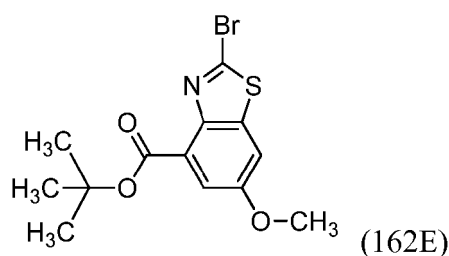
El Intermedio 162B (0,910 g, 3,59 mmol) se disolvió en EtOH (5,13 ml). Se añadió paladio sobre carbono (0,076 g, 0,072 mmol) y después formiato amónico (1,133 g, 17,97 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el Intermedio 162C (795 mg, 3,56 mmol, 99 %) en forma de un aceite de color pardo: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,33 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,8; 3,1 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,36 (s a, 2H), 3,76-3,74 (m, 3H), 1,59 (s, 9H); LC-MS: Método H, El compuesto no se ionizó.

Intermedio 162D: 2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo



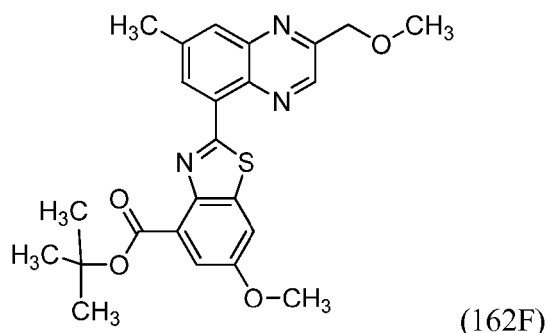
El Intermedio 162C (0,795 g, 3,56 mmol) se disolvió en MeCN (17,80 ml). Se añadió tiocianato de amonio (0,407 g, 5,34 mmol), seguido de tribromuro de benciltrimetilamonio (1,389 g, 3,56 mmol) durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 80 g, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 162D (685,8 mg, 2,446 mmol, 68,7 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,71 (s a, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,63 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,32 min, MS (ESI) *m/z*: 282,1 (M+H)⁺.

Intermedio 162E: 2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carboxilato de *tert*-butilo



Se disolvieron bromuro de cobre (II) (0,928 g, 4,15 mmol) y nitrito de t-butilo (0,494 ml, 4,15 mmol) en MeCN (9,77 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 162D (0,685 g, 2,443 mmol) se disolvió en MeCN (14,66 ml) y se añadió la solución e cobre durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 80 g, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 162E (323,8 mg, 0,941 mmol, 38,5 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,59 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,65 (s, 9H); LC-MS: El compuesto no se ionizó.

Intermedio 162F: 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-carboxilato de *terc*-butilo

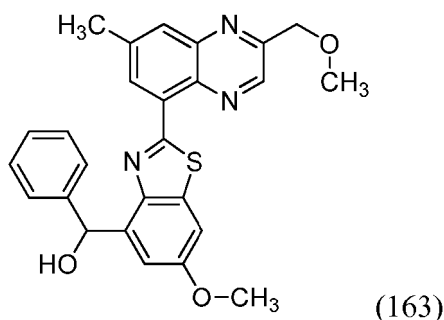


El Intermedio I-2 (22,82 mg, 0,073 mmol), el Intermedio 162E (25 mg, 0,073 mmol) y fosfato potásico tribásico (30,8 mg, 0,145 mmol) se disolvieron en DMF (726 µl) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (8,39 mg, 7,26 µmol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 162F (14,7 mg, 0,033 mmol, 44,8 %) en forma de un sólido de color naranja: LC-MS: Método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) *m/z*: 452,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

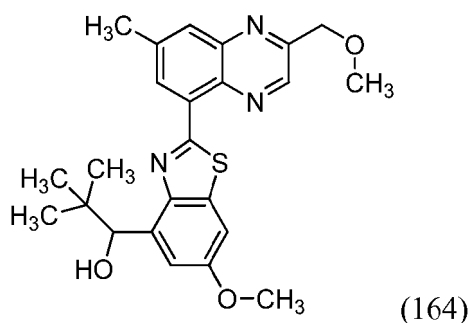
El Intermedio 162F (14,7 mg, 0,033 mmol) se disolvió en DCM (1085 µl) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 2,6-lutidina (11,38 µl, 0,098 mmol) y TMS-OTf (17,65 µl, 0,098 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 20 al 60 % en 12 minutos) para dar el Ejemplo 162 (5,5 mg, 0,014 mmol, 42,3 %): LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) *m/z*: 396,1 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

EJEMPLO 163 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(fenil)metanol

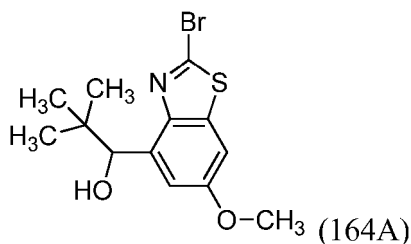


El Ejemplo 161 (8 mg, 0,017 mmol) se purificó por cromatografía SFC (Berger Multigram II SFC, Chiralpak OJ-H, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, MeOH al 25 %/CO₂ al 75 %, caudal de 45 ml/min) para dar el Enantiómero 1 (1,54 mg, 0,0032 mmol, 19 %) y el Ejemplo 163 (Enantiómero 2, 3,4 mg, 0,00706 mmol, 40,4 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,08 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,70 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,11 min, MS (ESI) *m/z*: 458,3 (M+H)⁺; pureza del 95 %.

EJEMPLO 164 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

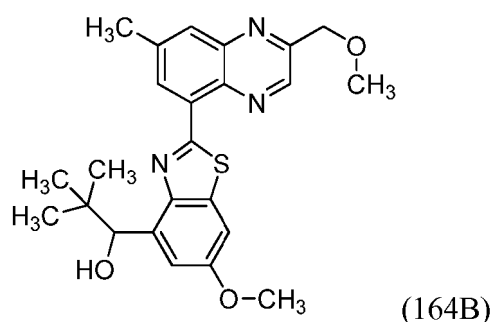


Intermedio 164A: 1-(2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



El Intermedio I-20 (100 mg, 0,367 mmol) se disolvió en THF (3675 µl) y se enfrió a -78 °C. Se añadió cloruro de *tert*-butilmagnesio (1 M, 735 µl, 0,735 mmol) y se calentó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 17 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 164A (74,2 mg, 0,225 mmol, 61,1 %) en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) *m/z*: 330/332 (M+H)⁺.

Intermedio 164B: 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

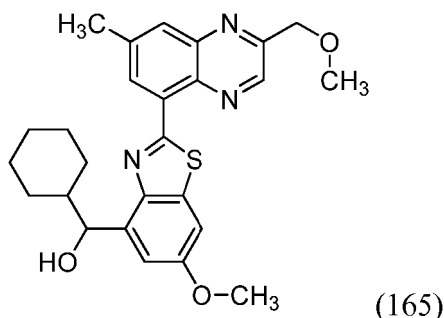


El Intermedio I-2 (58,8 mg, 0,187 mmol) y el Intermedio 164A (74,2 mg, 0,225 mmol) se disolvieron en DMF (1872 μ l). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9,17 mg, 0,011 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 112 μ l, 0,225 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 EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 164B (45 mg, 0,103 mmol, 54,9 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) m/z : 438,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

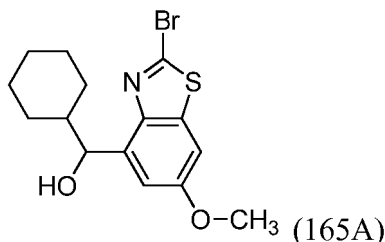
Ejemplo 164

El Intermedio 164B (62 mg, 0,017 mmol) se purificó por cromatografía SFC (Berger Multigram II SFC, Chiralpak OJ-H, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, MeOH al 25 %/ CO_2 al 75 %, caudal de 45 ml/min) para dar el Enantiómero 1 (15,2 mg, 0,034 mmol, 24,3 %) y el Ejemplo 164 (Enantiómero 2, 18,3 mg, 0,040 mmol, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) m/z : 438,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; pureza del 95 %.

EJEMPLO 165 Ciclohexil(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol



Intermedio 165A: (2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(ciclohexil)metanol

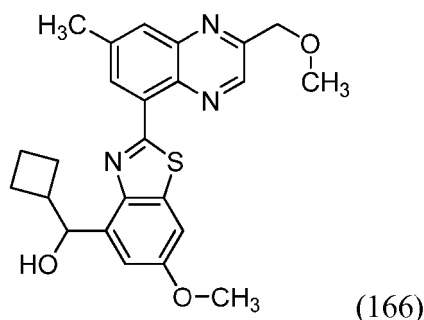


El Intermedio I-20 (20 mg, 0,073 mmol) se disolvió en THF (735 μ l) y se enfrió a -78 °C. Se añadió bromuro de ciclohexilmagnesio (1 M, 147 μ l, 0,147 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 165A (5,3 mg, 0,015 mmol, 20,2 %) en forma de un aceite transparente: LC-MS: Método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z : 356/358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

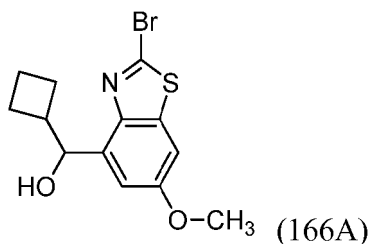
Ejemplo 165

El Intermedio I-2 (5,61 mg, 0,018 mmol) y el Intermedio 165A (5,3 mg, 0,015 mmol) se disolvieron en DMF (149 μ l). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,729 mg, 0,893 μ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 8,93 μ l, 0,018 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, B del 70 al 100 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 165 (2,9 mg, 0,00626 mmol, 42,1 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,37 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,89 (s a, 1H), 1,81 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,70 (s a, 1H), 1,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 1,59 (s a, 1H), 1,44 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,21-1,09 (m, 5H); LC-MS: Método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) m/z : 464,3 (M+H) $^+$; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLO 166 Ciclobutil(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol



Intermedio 166A: (2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(ciclobutil)metanol

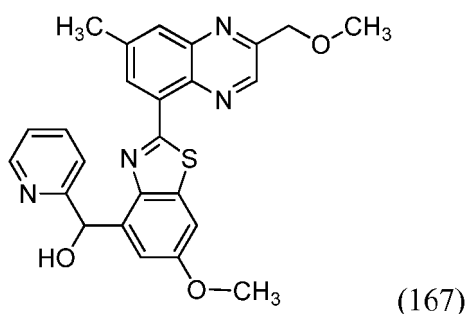


El Intermedio I-20 (20 mg, 0,073 mmol) se disolvió en THF (735 μ l) y se enfrió a -78 °C. Se añadió bromuro de ciclobutilmagnesio (0,25 M, 588 μ l, 0,147 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 166A (4 mg, 0,012 mmol, 16,6 %): LC-MS: Método H, TR = 0,82 min, MS (ESI) m/z : 328/330 (M+H) $^+$.

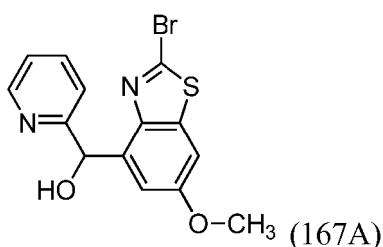
Ejemplo 166

El Intermedio I-2 (4,59 mg, 0,015 mmol) y el Intermedio 166A (4 mg, 0,012 mmol) se disolvieron en DMF (122 μ l). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,597 mg, 0,731 μ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 7,31 μ l, 0,015 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, B del 50 al 100 % en 23 minutos) para dar el Ejemplo 166 (2,7 mg, 0,00595 mmol, 48,8 %): ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,01 (s, 1H), 8,67 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,87-3,82 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,91 (s a, 1H), 1,86-1,75 (m, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z : 436,2 (M+H) $^+$; Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

EJEMPLO 167 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(piridin-2-il)metanol



Intermedio 167A: (2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(piridin-2-il)metanol

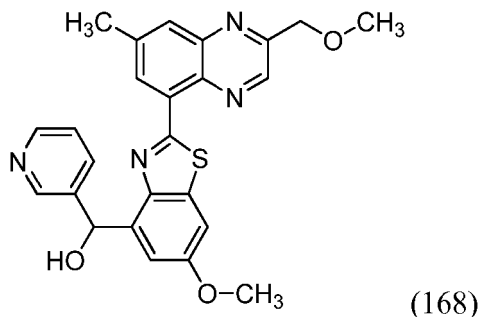


El Intermedio I-20 (20 mg, 0,073 mmol) se disolvió en THF (735 μ l) y se enfrió a -78 °C. Se añadió bromuro de piridin-2-il magnesio (0,25 M, 588 μ l, 0,147 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 167A (9,1 mg, 0,026 mmol, 35,3 %) en forma de un aceite de color amarillo: LC-MS: Método H, TR = 0,66 min, MS (ESI) *m/z*: 351/353 (M+H)⁺.

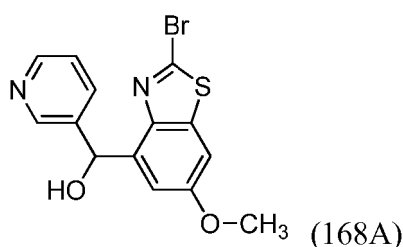
Ejemplo 167

El Intermedio I-2 (9,77 mg, 0,031 mmol) y el Intermedio 167A (9,1 mg, 0,026 mmol) se disolvieron en DMF (259 μ l). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,270 mg, 1,555 μ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 15,55 μ l, 0,031 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, B del 40 al 80 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 167 (2,7 mg, 0,00548 mmol, 21,1 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,80 min, MS (ESI) *m/z*: 459,2 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 93 %.

EJEMPLO 168 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(piridin-3-il)metanol



Intermedio 168A: (2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(piridin-3-il)metanol

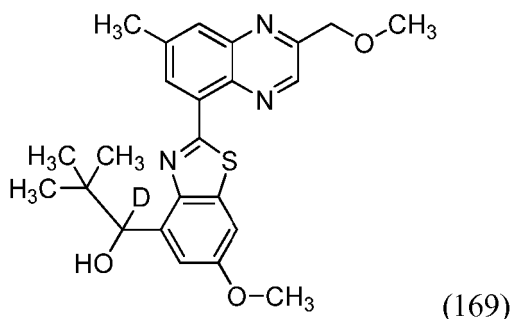


El Intermedio I-20 (20 mg, 0,073 mmol) se disolvió en THF (735 μ l) y se enfrió a -78 °C. Se añadió bromuro de piridin-3-il magnesio (0,25 M, 588 μ l, 0,147 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 168A (14,6 mg, 0,042 mmol, 56,6 %) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS: Método H, TR = 0,65 min, MS (ESI) *m/z*: 351/353 (M+H)⁺.

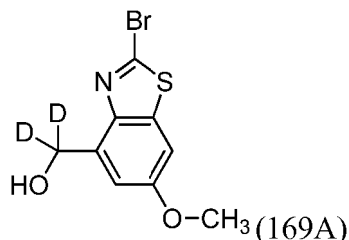
Ejemplo 168

El Intermedio I-2 (15,67 mg, 0,050 mmol) y el Intermedio 168A (14,6 mg, 0,042 mmol) se disolvieron en DMF (416 μ l). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,037 mg, 2,494 μ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 24,94 μ 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. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 35 al 75 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 168 (10 mg, 0,022 mmol, 51,9 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,0; 4,7 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,73 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,79 min, MS (ESI) *m/z*: 459,2 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

EJEMPLO 169 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol-1-*d*₁

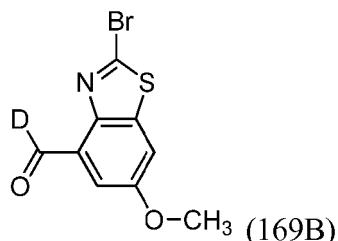


Intermedio 169A: (2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)metanol-*d*₂

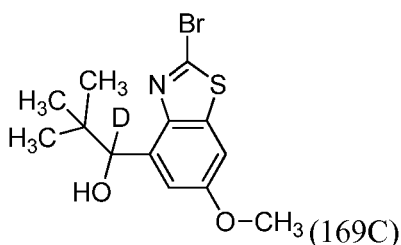


El Intermedio I-20C (370 mg, 1,225 mmol) se disolvió en tolueno (8164 μ l) y THF (4082 μ l) y se enfrió a -78 °C. Se añadió DIBAL-D (3849 μ l, 2,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la reacción se interrumpió con HCl 1 N, se agitó durante 1 hora y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 169A (76,5 mg, 0,277 mmol, 22,5 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,17 (dd, *J* = 7,7, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 5,8; 2,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,95 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H); LC-MS: Método H, TR = 0,83 min, MS (ESI) *m/z*: 276/278 (M+H)⁺.

Intermedio 169B: 2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carbaldehído-*d*₁

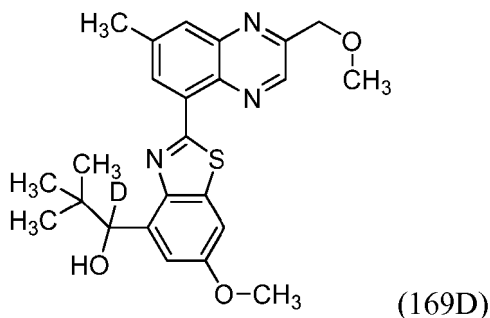


- 5 El Intermedio 169A (76 mg, 0,275 mmol) se disolvió en CHCl_3 (1835 μl). Se añadió dióxido de manganeso (144 mg, 1,651 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. Se añadió más cantidad de dióxido de manganeso (144 mg, 1,651 mmol) y el calentamiento se continuó durante 36 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 17 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 169B (35,7 mg, 0,131 mmol, 47,5 %) en forma de un sólido de color blanco: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,62 (dd, $J = 5,1, 2,6$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,1; 2,6$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,95 min, MS (ESI) m/z : 275/277 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Intermedio 169C: 1-(2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol-1- d_1



- 15 El Intermedio 169B (35 mg, 0,128 mmol) se disolvió en THF (1281 μl) y se enfrió a -78 °C. Se añadió cloruro de *terc*-butilmagnesio (384 μl , 0,384 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 169C (27,1 mg, 0,082 mmol, 63,8 %) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS: Método H, TR = 1,06 min, MS (ESI) m/z : 331/333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 169D: 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol-1- d_1



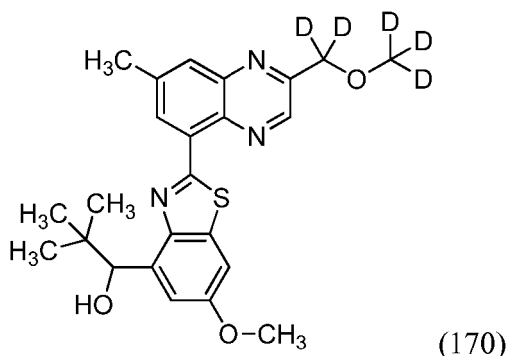
- 25 El Intermedio I-2 (30,8 mg, 0,098 mmol) y el Intermedio 169C (27,1 mg, 0,082 mmol) se disolvieron en DMF (818 μl). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4,01 mg, 4,91 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 49,1 μl , 0,098 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 EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 169D (17,3 mg, 0,039 mmol, 48,2 %) en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS: Método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) m/z : 439,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 169

- El Intermedio 169D (17,3 mg, 0,039 mmol) se purificó por cromatografía SFC (Berger Multigram II SFC, Chiralpak OJ-H, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, MeOH al 25 %/ CO_2 al 75 %, caudal de 45 ml/min) para dar el Enantiómero 1 (6,5 mg, 0,014 mmol, 35,7 %) y el Ejemplo 169 (Enantiómero 2, 6,5 mg, 0,014 mmol, 35,7 %) en forma de un sólido de color

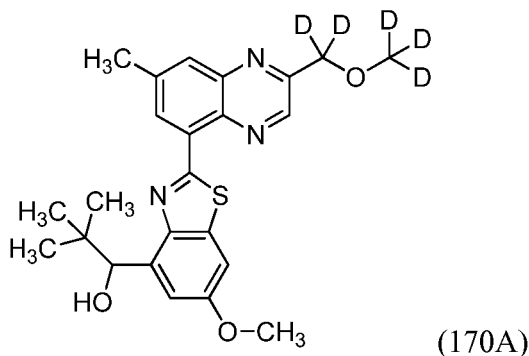
amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,08 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,05 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) m/z : 439,3 ($M+H$) $^+$; pureza del 95 %.

5 EJEMPLO 170 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol- d_5



Intermedio 170A: 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol- d_5

10



15

20

El Intermedio I-25 (39,6 mg, 0,124 mmol) y el Intermedio 164A (41 mg, 0,124 mmol) se disolvieron en DMF (1242 μ l). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6,08 mg, 7,45 μ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 74,5 μ l, 0,149 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 170A (17,8 mg, 0,040 mmol, 32,4 %) en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS: Método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) m/z : 443,3 ($M+H$) $^+$.

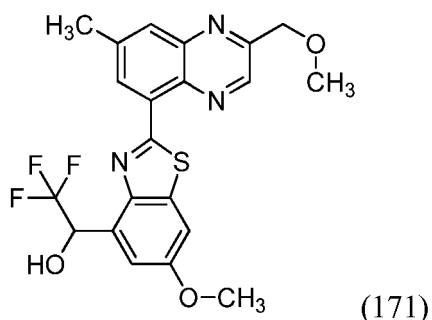
Ejemplo 170

25

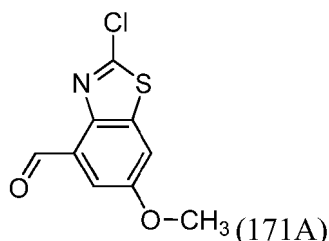
30

El Intermedio 170A (19,8 mg, 0,045 mmol) se purificó por cromatografía SFC (Berger Multigram II SFC, Chiralpak OJ-H, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, MeOH al 25 %/ CO_2 al 75 %, caudal de 45 ml/min) para dar el Enantiómero 1 (7,7 mg, 0,017 mmol, 36,9 %) y el Ejemplo 170 (Enantiómero 2, 7,8 mg, 0,017 mmol, 37,4 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,08 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,74 (s a, 1H), 4,77 (s a, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,05 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) m/z : 443,3 ($M+H$) $^+$; pureza del 95 %.

EJEMPLO 171 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol



Intermedio 171A: 2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carbaldehído

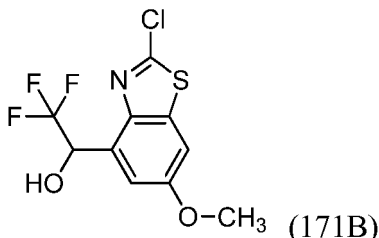


5

El Intermedio I-20 (250 mg, 0,919 mmol) se disolvió en THF (8352 μ l) y HCl concentrado (835 μ l) durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 171A (207 mg, 0,909 mmol, 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino: ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ 10,85 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,02 min, MS (ESI) m/z : 242,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

10

Intermedio 171B: 1-(2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroetanol



15

El Intermedio 171A (207 mg, 0,909 mmol) se disolvió en THF (18,2 ml). Se añadieron (trifluorometil)trimetilsilano (161 μ l, 1,091 mmol) y después TBAF (1091 μ l, 1,091 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 171B (70,8 mg, 0,238 mmol, 26,2 %) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS: Método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z : 298,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

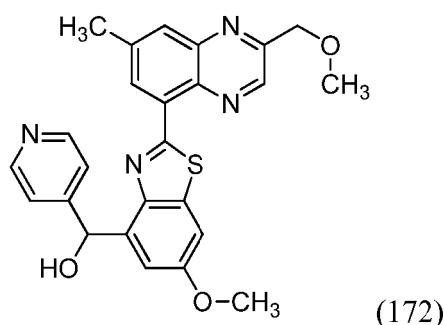
25 Ejemplo 171

El Intermedio I-2 (30,0 mg, 0,096 mmol) y el Intermedio 171B (23,7 mg, 0,080 mmol) se disolvieron en DMF (796 μ l). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3,90 mg, 4,78 μ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 47,8 μ l, 0,096 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 45 al 95 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 171 (9,8 mg, 0,021 mmol, 26,6 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,12 (s, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,07 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,22 (s a, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z : 450,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

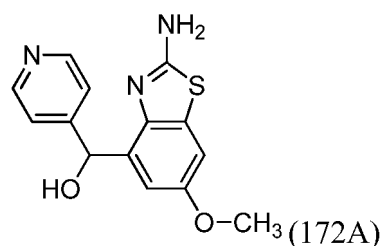
30

35

EJEMPLO 172 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(piridin-4-il)metanol



Intermedio 172A: (2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(piridin-4-il)metanol

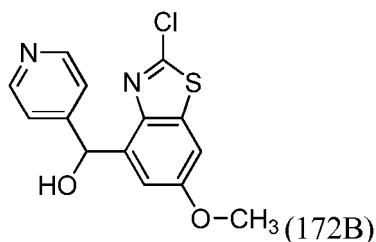


5

El Intermedio I-22 (50 mg, 0,193 mmol) se disolvió en THF (1930 μ l). Se añadió hidruro sódico (8,49 mg, 0,212 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió BuLi (2,3 M, 101 μ l, 0,232 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió isonicotinaldehído (41,3 mg, 0,386 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 172A, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 0,47 min, MS (ESI) m/z : 288,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

15 Intermedio 172B: (2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(piridin-4-il)metanol



Se disolvieron cloruro de cobre (II) (36,0 mg, 0,268 mmol) y nitrito de t-butilo (34,1 μ l, 0,287 mmol) en MeCN (766 μ l) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 172A (55 mg, 0,191 mmol) se disolvió en MeCN (1148 μ l), se añadió la solución de cobre y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de 17 minutos de MeOH del 0 al 20 % en DCM) para dar el Intermedio 172B (11,5 mg, 0,037 mmol, 19,6 %) en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS: Método H, TR = 0,63 min, MS (ESI) m/z : 307,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

25

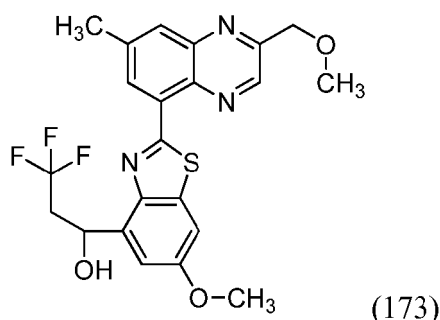
Ejemplo 172

El Intermedio I-2 (14,13 mg, 0,045 mmol) y el Intermedio 172B (11,5 mg, 0,037 mmol) se disolvieron en DMF (375 μ l). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,837 mg, 2,249 μ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 22,49 μ l, 0,045 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, B del 35 al 75 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 172 (6 mg, 0,013 mmol, 34,9 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,57 (s a, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (s a, 2H), 7,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,74 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,78 min, MS (ESI) m/z : 459,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

30

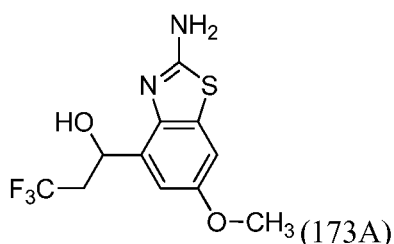
35

EJEMPLO 173 3,3,3-trifluoro-1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)propan-1-ol



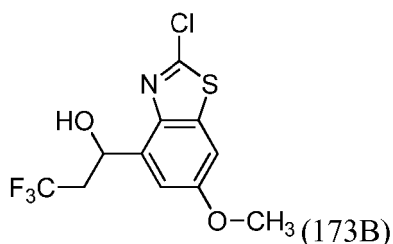
5

Intermedio 173A: 1-(2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol



- 10 El Intermedio I-22 (50 mg, 0,193 mmol) se disolvió en THF (1930 μ l). Se añadió hidruro sódico (8,49 mg, 0,212 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió BuLi (2,3 M, 101 μ l, 0,232 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 3,3,3-trifluoropropanal (43,2 mg, 0,386 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 173A, que se usó directamente en la siguiente etapa: LC-MS: Método H, TR = 0,65 min, MS (ESI) m/z : 293,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.
- 15

Intermedio 173B: 1-(2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ol



20

- Se disolvieron cloruro de cobre (II) (36,3 mg, 0,270 mmol) y nitrito de t-butilo (34,4 μ l, 0,289 mmol) en MeCN (772 μ l) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 173A (56,4 mg, 0,193 mmol) se disolvió en MeCN (1158 μ l), se añadió la solución de cobre y la mezcla de reacción se calentó a 60°C . Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 173B (9,4 mg, 0,030 mmol, 15,6 %) en forma de un aceite de color amarillo: LC-MS: Método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z : 312,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.
- 25

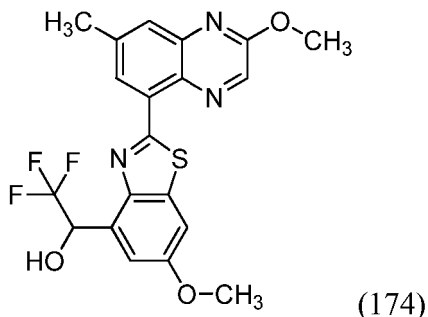
30

Ejemplo 173:

- El Intermedio I-2 (11,37 mg, 0,036 mmol) y el Intermedio 173B (9,4 mg, 0,030 mmol) se disolvieron en DMF (302 μ l). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,478 mg, 1,809 μ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 18,09 μ l, 0,036 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. Se añadió más cantidad de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,478 mg, 1,809 μ mol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 30 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 45 al 85 % en 25 minutos) para dar el Ejemplo 173 (2,5 mg, 0,00523 mmol, 17,4 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H),
- 35
- 40

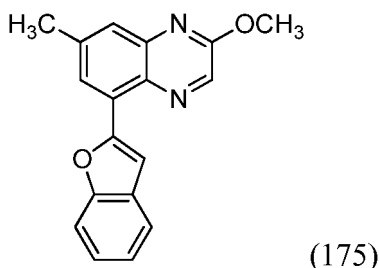
5,93 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,85 (s a, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,69 (s, 3H) (1 grupo metilo bajo DMSO); LC-MS: Método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) m/z : 464,2 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

5 EJEMPLO 174 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol



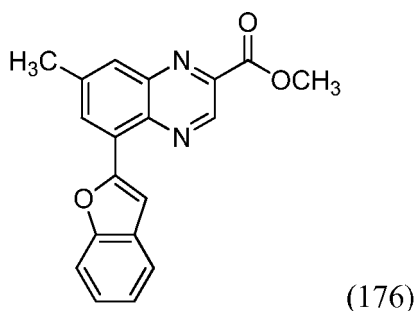
10 El Intermedio I-9 (20,09 mg, 0,067 mmol) y el Intermedio 171B (16,6 mg, 0,056 mmol) se disolvieron en DMF (558 μ l). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,73 mg, 3,35 μ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 33,5 μ l, 0,067 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, B del 40 al 80 % en 25 minutos) para dar el Ejemplo 174 (4,6 mg, 0,0104 mmol, 18,6 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,24-6,15 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z : 436,2 (M+H)⁺; Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

20 EJEMPLO 175 5-(benzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina

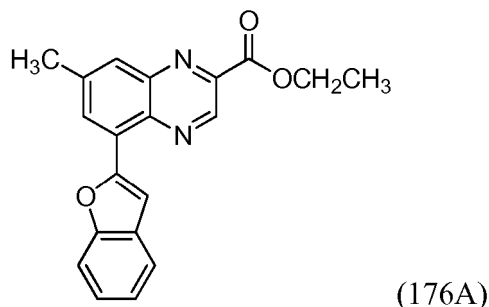


25 El Intermedio I-9A (0,053 g, 0,209 mmol) y ácido benzofuran-2-ilborónico (0,051 g, 0,314 mmol) se disolvieron en tolueno (3,14 ml) y EtOH (1,047 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,26 mg, 0,013 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,126 ml, 0,251 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. usando el Método A para producir el Ejemplo 175 (2,57 mg, 8,41 μ mol, rendimiento del 4,02 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (td, $J = 7,7; 1,3$ Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 3H), 2,63 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z : 291,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: Método A, pureza del 94,5 %.

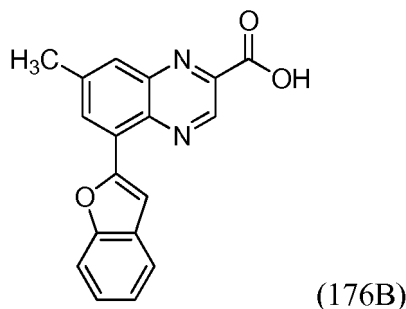
35 EJEMPLO 176 5-(Benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de metilo



Intermedio 176A: 5-(benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de etilo

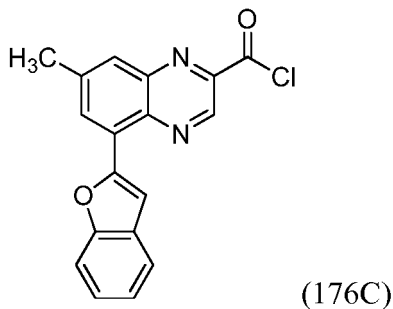


- 5 El Intermedio I-15B (0,250 g, 0,847 mmol) y ácido benzofuran-2-ilborónico (0,137 g, 0,847 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,042 g, 0,051 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na_2CO_3 (3 ml, 6,00 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, se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío.
- 10 La mezcla de reacción se purificó por ISCO para eliminar cualquier impureza a base de Pd o ligando. Se usó una columna de 40 g con un gradiente al 0-100 % de EtOAc en hexanos. Las fracciones se reunieron y el residuo se purificó por HPLC prep. usando el Método A para producir el Intermedio 176A (0,074 g, 0,223 mmol, rendimiento del 26,3 %) LC-MS: método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 333,0 (M+H)⁺.
- 15 Intermedio 176B: ácido 5-(benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxílico



- 20 El Intermedio 176A (0,050 g, 0,150 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y MeOH (0,300 ml). Se añadió NaOH, 1 N en agua (0,500 ml, 0,500 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó con HCl 1 N y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 176B (0,046 g, 0,151 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,3; 0,8 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 7,7; 1,4 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 2,71 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,05 min, MS (ESI) m/z: 305,1 (M+H)⁺.
- 25

Intermedio 176C: cloruro de 5-(benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonilo

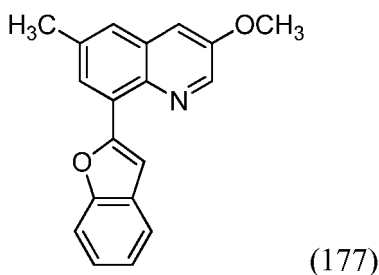


- 30 El Intermedio 176B (0,046 g, 0,151 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (0,013 ml, 0,151 mmol). Se añadió DMF (1,170 μ l, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se almacenó al vacío durante 1 h. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z: 319,0 (M+H)⁺. Masa observada de éster metílico por LC/MS.
- 35

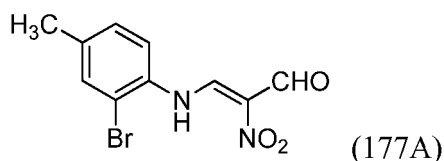
Ejemplo 176

El Intermedio 176C (0,0125 g, 0,039 mmol) se disolvió en DCM (3 ml). Se añadieron DMAP (0,473 mg, 3,87 μ mol), TEA (10,80 μ l, 0,077 mmol) y metanol (1,241 mg, 0,039 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 50 al 90 % en 10 minutos) para dar el Ejemplo 176 (0,0057 g, 0,017 mmol, rendimiento del 44,8 %): ^1H RMN (500 MHz, METANOL- d_4) δ 9,53 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) m/z : 319,1 (M+H) $^+$. Método B de HPLC analítica: pureza del 97,0 %.

EJEMPLO 177 8-(benzofuran-2-il)-3-metoxi-6-metilquinolina

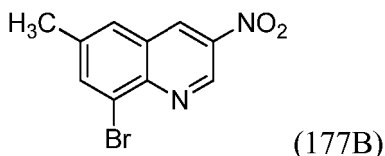


Intermedio 177A: (Z)-3-((2-bromo-4-metilfenil)amino)-2-nitroacrilaldehído



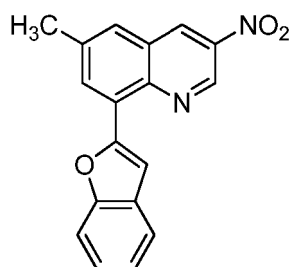
Se disolvió 2-bromo-4-metilnilina (0,380 g, 2,044 mmol) en ácido clorhídrico, 2 N en agua (1 ml) y a la mezcla de reacción se le añadió (Z)-2-nitro-3-oxoprop-1-en-1-olato sódico hidrato (0,321 g, 2,044 mmol) en agua (2,5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min y el sólido se recogió para producir el Intermedio 177A (0,537 g, 1,884 mmol, 92 %). El material se usó a continuación sin purificación adicional en la siguiente etapa. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 12,46 (s a, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,32 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,96 min, MS (ESI) m/z : 285,0 (M+H) $^+$.

Intermedio 177B: 8-bromo-6-metil-3-nitroquinolina



El Intermedio 177A (0,537 g, 1,884 mmol) y clorhidrato de 2-bromo-4-metilnilina (0,419 g, 1,884 mmol) se disolvieron en ácido acético (3 ml) y se dejaron a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 N, hasta que se hizo básica, y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se concentró a presión reducida y se purificó sobre ISCO, columna de 40 g, EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio 177B (0,188 g, 0,704 mmol, rendimiento del 37,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 0,99 min, MS (ESI) m/z : 267,0 (M+H) $^+$.

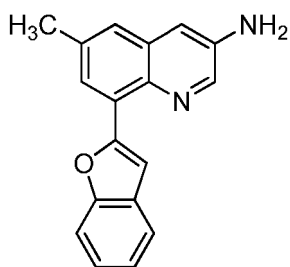
Intermedio 177C: 8-(benzofuran-2-il)-6-metil-3-nitroquinolina



(177C)

El Intermedio 177B (0,070 g, 0,262 mmol) y ácido benzofuran-2-ilborónico (0,042 g, 0,262 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,013 g, 0,016 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na_2CO_3 (0,175 ml, 0,524 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, se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó con una columna ISCO de 40 g con el uso de un gradiente del 0-100 % de EtOAc en hexanos. Las fracciones impuras combinadas se diluyeron con DMF, se filtraron y se purificaron por HPLC preparativa (Método D, B del 55 al 90 % en 10 minutos) para producir el Intermedio 177C (0,0364 g, 0,120 mmol, rendimiento del 45,6 %): ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3; 0,8 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 7,7; 1,4 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 2,69 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z : 304,9 (M+H) $^+$. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

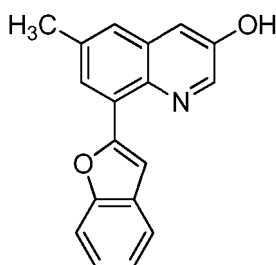
Intermedio 177D: 8-(benzofuran-2-il)-6-metilquinolin-3-amina



(177D)

El Intermedio 177C (0,031 g, 0,102 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió Pd/C (1,084 mg, 10,19 μmol). La mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con argón (x 3). Después, la mezcla de reacción se evacuó y se cargó de nuevo con hidrógeno (0,205 mg, 0,102 mmol) (x 3). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el Pd/C y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 177D (0,022 g, 0,080 mmol, rendimiento del 79 %). Se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,56 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 8,2; 0,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 7,5; 1,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,56 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,95 min, MS (ESI) m/z : 275,3 (M+H) $^+$.

Intermedio 177E: 8-(benzofuran-2-il)-6-metilquinolin-3-ol



(177E)

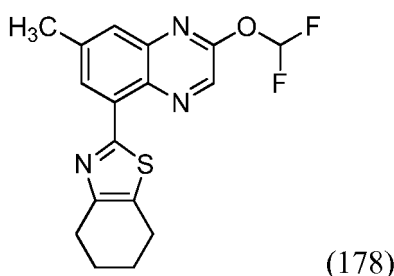
El Intermedio 177D (0,0178 g, 0,065 mmol) se disolvió en MeCN (0,468 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido tetrafluorobórico (9,84 μl , 0,071 mmol) y la agitación se continuó durante 10 minutos. Después de este tiempo, se añadió gota a gota una solución de nitrito de *tert*-butilo (8,49 μl , 0,071 mmol) en MeCN (0,047 ml) y la agitación se continuó durante 10 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a -15 °C y se añadió agua (0,936 ml). Esta solución enfriada se añadió a una solución de nitrato de cobre (II), trihidrato (3,14 g, 12,98 mmol) y óxido de cobre (I) (0,418 g, 2,92 mmol) en agua (9,36 ml), enfriada previamente a 0 °C. La agitación se continuó a la misma temperatura durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron a través de Celite y se

concentraron al vacío. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. Método A para producir el Intermedio 177E (0,018 g, 0,065 mmol, 60 %, pureza del 65 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z : 276,1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 177

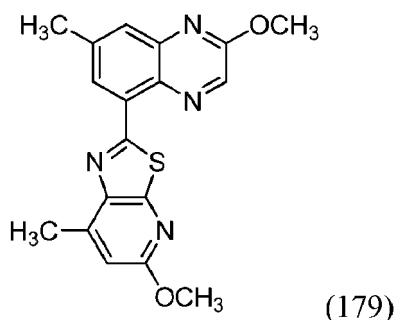
El Intermedio 177E (0,018 g, 0,065 mmol) se disolvió en acetona (3 ml) y se añadió K₂CO₃ (0,018 g, 0,131 mmol). Se añadió MeI (8,18 µl, 0,131 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron 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, B del 35 al 85 % en 10 minutos) para dar el Ejemplo 177 (0,0032 g, 10,95 µmol, rendimiento del 16,75 %): ¹H RMN (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,46 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z : 290,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

EJEMPLO 178 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol



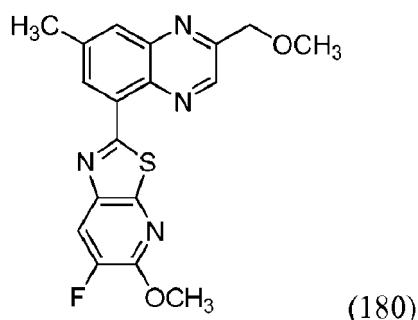
El Intermedio I-1 (0,007 g, 0,028 mmol) y 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol (6,01 mg, 0,028 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,350 mg, 1,654 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃ (0,018 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, se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 50 al 85 % en 10 minutos) para producir el Ejemplo 178 (0,0052 g, 0,015 mmol, rendimiento del 54,0 %): ¹H RMN (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,64 (s, 1H), 8,43 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84-7,53 (m, 2H), 2,89 (d, J = 5,8 Hz, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,00-1,87 (m, 4H). LC-MS: método H, TR = 1,26 min, MS (ESI) m/z : 348,0 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

EJEMPLO 179 5-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina



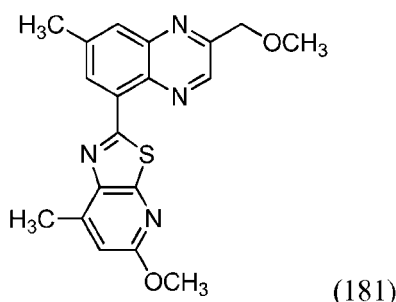
El Intermedio I-9 (10 mg, 0,033 mmol), 2-bromo-5-metoxi-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina (10,36 mg, 0,040 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (14,14 mg, 0,067 mmol) se disolvieron en DMF (333 µl) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (3,85 mg, 3,33 µmol) y la desgasificación se continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 60 % al 100 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 179 (0,0014 g, 3,89 µmol, rendimiento del 11,69 %): ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 6,72 (s a, 1H), 4,15 (s a, 3H), 4,05 (s a, 3H), 2,81 (s a, 3H), 2,69 (s a, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,57 min, MS (ESI) m/z : 353,0 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

45 EJEMPLO 180 6-fluoro-5-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridina



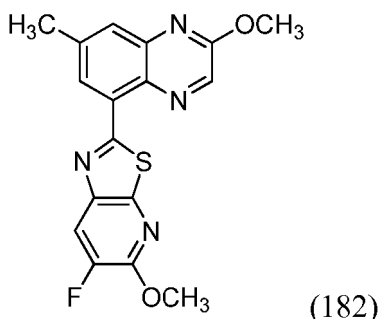
El Intermedio I-2 (955 μ l, 0,048 mmol), el Intermedio I-17 (15,07 mg, 0,057 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (20,27 mg, 0,095 mmol) se disolvieron en DMF (477 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Pd(Ph₃)₄ (5,52 mg, 4,77 μ mol) y la desgasificación se continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 45 % al 75 % en 22 minutos) para producir el Ejemplo 180 (2,0 mg, 4,91 μ mol, rendimiento del 10,29 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,39 min, MS (ESI) *m/z*: 371,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 91 %.

EJEMPLO 181 5-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina



El Intermedio I-2 (1273 μ l, 0,064 mmol), el Intermedio I-16 (19,79 mg, 0,076 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (27,0 mg, 0,127 mmol) se disolvieron en DMF (637 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (7,36 mg, 6,37 μ mol) y la desgasificación se continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 60 % al 100 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 181 (11 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 45,7 %): ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,06 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,79 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,71 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,43 min, MS (ESI) *m/z*: 367,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

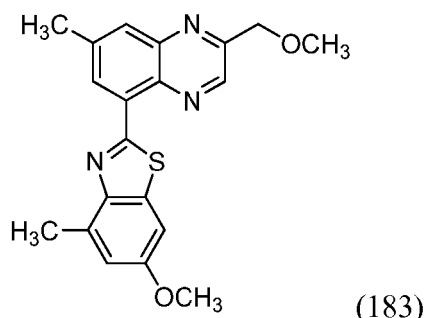
EJEMPLO 182 6-fluoro-5-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridina



El Intermedio I-1 (0,020 g, 0,067 mmol) y el Intermedio I-17 (0,018 g, 0,067 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,26 mg, 4,00 μ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃, 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 filtró y el sólido se recogió. Se recrystalizó en DMSO para producir el Ejemplo 182 (0,0024 g, 6,13 μ mol, rendimiento del 9,20 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,57 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,52 min, MS (ESI) *m/z*: 357,1 (M+H)⁺. Método A de HPLC analítica:

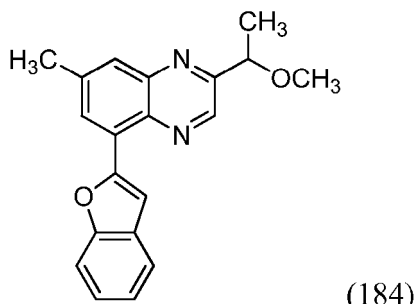
pureza del 91 %.

EJEMPLO 183 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol

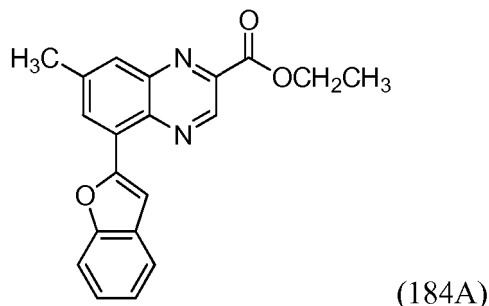


El Intermedio I-2 (0,025 g, 0,080 mmol) y el Intermedio I-3 (0,021 g, 0,080 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (3,90 mg, 4,77 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na_2CO_3 , solución ac. 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 agua. 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 purificó por HPLC prep. usando el Método A para producir el Ejemplo 183 (0,021 g, 0,057 mmol, rendimiento del 72,2 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ 9,08 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,57 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,40 min, MS (ESI) m/z : 366,2 (M+H) $^+$. HPLC analítica: Método A, pureza del 92,3 %.

EJEMPLO 184 5-(benzofuran-2-il)-2-(1-metoxietil)-7-metilquinoxalina

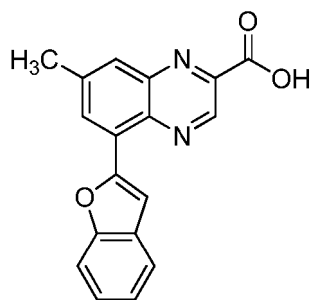


Intermedio 184A: 5-(benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de etilo



El Intermedio I-15 (0,650 g, 2,202 mmol) y ácido benzofuran-2-ilborónico (0,357 g, 2,202 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,108 g, 0,132 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na_2CO_3 3 M (1,468 ml, 4,40 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, se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío. Se purificó por ISCO para eliminar cualquier impureza a base de Pd o ligando usando una columna de 40 g con un gradiente del 0-100 % de EtOAc en hexanos. Las fracciones se reunieron y el residuo se purificó por HPLC prep. Método A para producir el Intermedio 184A (0,117 g, 0,352 mmol, rendimiento del 15,98 %). LC-MS: método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z : 333,1 (M+H).

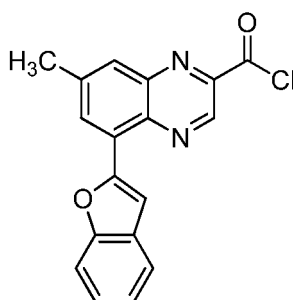
Intermedio 184B: ácido 5-(benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxílico



(184B)

5 El Intermedio 184A (0,020 g, 0,060 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y MeOH. Se añadió NaOH, 1 N en agua (0,500 ml, 0,500 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó con HCl 1 N y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 184B (0,017 g, 0,060 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 7,7; 1,4 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 2,69 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,05 min, MS (ESI) m/z: 305,0 (M+H)⁺.

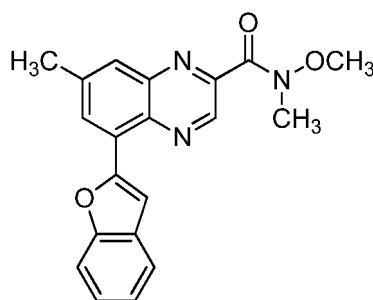
Intermedio 184C: cloruro de 5-(benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonilo



(184C)

15 El Intermedio 184B (0,018 g, 0,059 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (5,18 µl, 0,059 mmol). Se añadió DMF (0,458 µl, 5,92 µmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró y se almacenó al vacío durante 1 h para producir el Intermedio 184C (0,019 g, 0,059 mmol, rendimiento del 100 %). Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) m/z: 319,1 (M+H)⁺. Masa observada del éter metílico en la LC/MS.

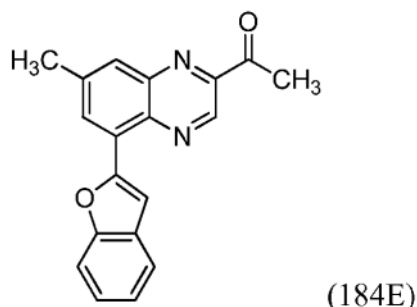
Intermedio 184D: 5-(benzofuran-2-il)-N-metoxi-N,7-dimetilquinoxalin-2-carboxamida



(184D)

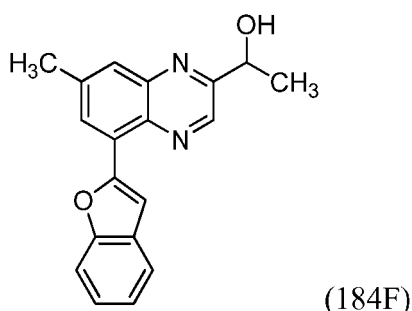
25 El Intermedio 184C (0,019 g, 0,059 mmol) se disolvió en DCM (3 ml). Se añadieron DMAP (0,719 mg, 5,89 µmol), TEA (0,016 ml, 0,118 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5,74 mg, 0,059 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se extrajeron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 184D (0,021 g, 0,060 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 3,83 (s a, 3H), 3,48 (d, J = 15,6 Hz, 3H), 2,74-2,64 (m, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z: 348,1 (M+H)⁺.

Intermedio 184E: 5-(benzofuran-2-il)-N-metoxi-N,7-dimetilquinoxalin-2-carboxamida



- 5 El Intermedio 184D (0,0698 g, 0,201 mmol) se disolvió en THF (2,009 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,067 ml, 0,201 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y HCl acuoso 1 N. La mezcla se dejó en agitación durante 30 min. 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 purificó por HPLC prep. usando el Método A para producir el Intermedio
- 10 184E (0,0087 g, 0,029 mmol, rendimiento del 14,32 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,54 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 7,7; 1,3 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) m/z: 303,1 (M+H)⁺.

- 15 Intermedio 184F: 1-(5-(benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2-il)etanol

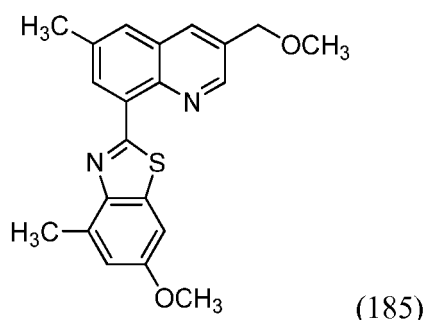


- 20 El Intermedio 184E (0,010 g, 0,033 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió CeCl₃ (0,012 g, 0,033 mmol) a la mezcla de reacción seguido de NaBH₄ (5,01 mg, 0,132 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 184F (0,009 g, 0,030 mmol, rendimiento del 89 %). Se usará sin purificación adicional. LC-MS: método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z: 305,1 (M+H)⁺.
- 25

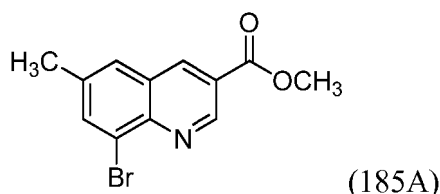
Ejemplo 184:

- 30 El Intermedio 184F (0,0069 g, 0,023 mmol) se disolvió en DMF y se añadió NaH (0,907 mg, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió MeI (1,418 µl, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir un aceite de color amarillo. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 55 % al 95 % en 10 minutos) para producir el Ejemplo 184 (0,0005 g, 1,571 µmol, rendimiento del 6,93 %): ¹H RMN (500 MHz, METANOL-d₄) δ 9,07 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,69 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,30 min, MS (ESI) m/z: 319,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.
- 35

- 40 EJEMPLO 185 6-metoxi-2-(3-(metoximetil)-6-metilquinolin-8-il)-4-metilbenzo[d]tiazol



Intermedio 185A: 8-bromo-6-metilquinolina-3-carboxilato de metilo

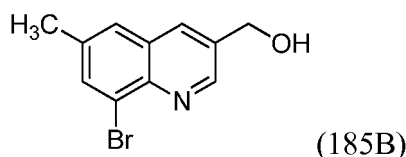


5

10

Se disolvió ácido 8-bromo-6-metilquinolina-3-carboxílico (250 mg, 0,940 mmol) en MeOH (3758 μ l). Se añadió cloruro de tionilo (206 μ l, 2,82 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para producir el Intermedio 185A (0,263 g, 0,940 mmol, rendimiento del 100 %): ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z : 280/282 (M+H) $^+$.

Intermedio 185B: (8-bromo-6-metilquinolin-3-il)metanol



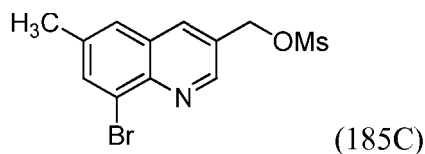
15

20

25

Se disolvieron NaBH_4 (70,2 mg, 1,856 mmol) y cloruro de calcio (103 mg, 0,928 mmol) en THF (2750 μ l). Se añadió gota a gota una solución del Intermedio 185A (260 mg, 0,928 mmol) en THF (688 μ l). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para producir el Intermedio 185B (0,146 g, 0,579 mmol, rendimiento del 62 %): ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,97 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,93 (t, J = 5,7 Hz, 1H). LC-MS: método H, TR = 0,85 min, MS (ESI) m/z : 252/254 (M+H) $^+$.

Intermedio 185C: metanosulfonato de (8-bromo-6-metilquinolin-3-il)metilo

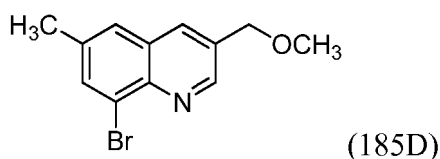


30

35

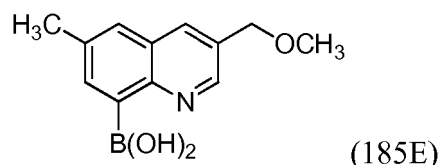
El Intermedio 185B (146 mg, 0,579 mmol) y TEA (242 μ l, 1,737 mmol) se disolvieron en DCM (16 ml). Se añadió anhídrido de metanosulfónico (121 mg, 0,695 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 185C (0,191 g, 0,579 mmol, rendimiento del 100 %). El material se usó en bruto en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 1,03 min, MS (ESI) m/z : 330,0 (M+H) $^+$.

Intermedio 185D: 8-bromo-3-(metoximetil)-6-metilquinolina



El Intermedio 185C (190 mg, 0,575 mmol) se disolvió en THF (12 ml). Metóxido sódico 0,5 M (2302 μ l, 1,151 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el THF, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,5 N, y después con salmuera, se secó sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 185D (0,100 g, 0,376 mmol, rendimiento del 65 %): ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,00 min, MS (ESI) m/z : 266,0 ($M+H$) $^+$.

10 Intermedio 185E: ácido (3-(metoximetil)-6-metilquinolin-8-il)borónico

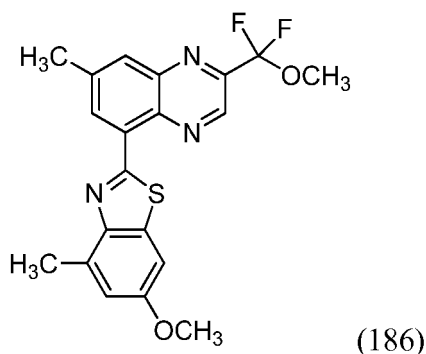


El Intermedio 185D (100 mg, 0,376 mmol), bis(pinacolato)diboro (143 mg, 0,564 mmol) y acetato potásico (92 mg, 0,939 mmol) se disolvieron en dioxano (2099 μ l) y se desgasificaron durante 5 minutos burbujeando con argón. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (24,55 mg, 0,030 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a 130 $^\circ\text{C}$ en el microondas durante 45 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla de reacción se extrajo adicionalmente dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por LC prep. (columna Axia Luna 5u C18 30 x 100 mm, gradiente de 12 minutos de B del 30 al 100 % en A, A = 10:90:0,1 de MeOH:H₂O:TFA, B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para producir el Intermedio 185E (0,063 g, 0,240 mmol, rendimiento del 64 %): LC-MS: método H, TR = 0,75 min, MS (ESI) m/z : 232,1 ($M+H$) $^+$ (véase la masa del éster metil borónico en la LC/MS).

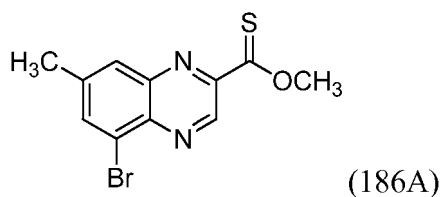
25 Ejemplo 185

El Intermedio 185E (0,025 g, 0,096 mmol) y el Intermedio I-3 (0,025 g, 0,096 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (4,73 mg, 5,79 μ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na_2CO_3 , solución ac. 3 M (0,030 ml, 0,090 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 $^\circ\text{C}$ en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 30 % al 70 % en 10 minutos) para producir el Ejemplo 185 (0,0097 g, 0,026 mmol, rendimiento del 27,0 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z : 365,3 ($M+H$) $^+$. Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

EJEMPLO 186 2-(2-(difluoro(metoxi)metil)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol

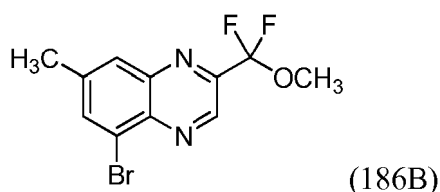


Intermedio 186A: 5-bromo-7-metilquinoxalin-2-carbotioato de O-metilo



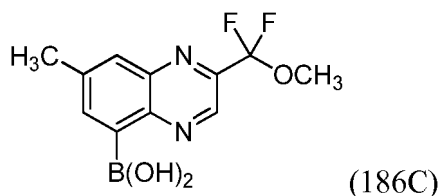
Se disolvió 5-bromo-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de metilo (0,200 g, 0,711 mmol) en *o*-xilenos (2,85 ml) y se añadió reactivo de Lawesson (0,576 g, 1,423 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con *o*-xilenos. La solución de *o*-xilenos se cargó directamente en la columna ISCO. La mezcla de reacción se purificó sobre una columna ISCO de 40 g con un gradiente de EtOAc al 0-50 % en hexanos para producir el Intermedio 186A (0,005 g, 0,017 mmol, rendimiento del 2,365 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,78 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,49 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) *m/z*: 296,9 (M+H)⁺.

Intermedio 186B: 5-bromo-2-(difluoro(metoxi)metil)-7-metilquinoxalina



El Intermedio 186A (0,068 g, 0,229 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂. Se añadió trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminoazufre (0,084 ml, 0,458 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 186B (0,065 g, 0,214 mmol, rendimiento del 94 %) un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,21 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,29 min, MS (ESI) *m/z*: 302,9 (M+H)⁺.

Intermedio 186C: ácido (2-(difluoro(metoxi)metil)-7-metilquinoxalin-5-il)borónico

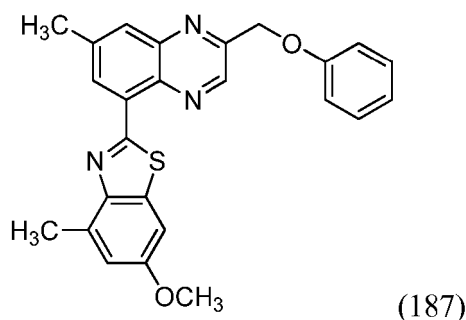


Una mezcla del Intermedio 186B (0,070 g, 0,231 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,088 g, 0,346 mmol) y acetato potásico (0,057 g, 0,577 mmol) en dioxano (2,309 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,43 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. 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. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. usando el Método A para producir el Intermedio 186C (0,010 g, 0,037 mmol, rendimiento del 16,16 %) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS: método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) *m/z*: 269,1 (M+H)⁺.

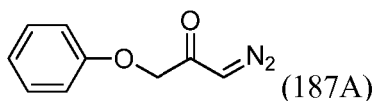
Ejemplo 186

El Intermedio 186C (0,010 g, 0,029 mmol) y el Intermedio I-3 (7,37 mg, 0,029 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,399 mg, 1,713 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃, 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, B del 55 % al 100 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 186 (0,0064 g, 0,016 mmol, rendimiento del 55,8 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). LCMS: método H, TR = 1,50 min, M/S (ESI) *m/z*: 402,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLO 187 6-metoxi-4-metil-2-(7-metil-2-(fenoximetil)quinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol

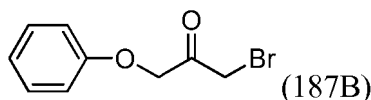


Intermedio 187A: 1-diazo-3-fenoxipropan-2-ona



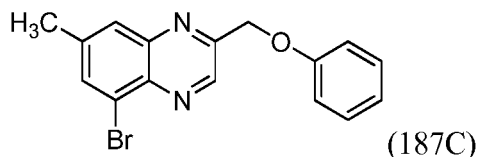
A cloruro de 2-fenoxiacetilo (0,250 g, 1,465 mmol) en MeCN enfriado en un baño de hielo se le añadió (diazometil)trimetilsilano 2,0 M en éter dietílico (1,282 ml, 2,56 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en 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 187A (0,215 g, 1,220 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,55 (s, 2H). LC-MS: método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z: 177,1 (M+H)⁺.

Intermedio 187B: 1-bromo-3-fenoxipropan-2-ona



El Intermedio 187A (0,215 g, 1,220 mmol) se disolvió en Et₂O (4,88 ml), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota HBr (0,242 ml, 2,136 mmol). Después de 5 min a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró (el baño se mantuvo por debajo de 30 °C) y el producto se usó inmediatamente sin purificación adicional. Intermedio 187B (0,224 g, 0,978 mmol, rendimiento del 80 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,18 (s, 2H). LC-MS: método H, TR = 1,09 min, El compuesto no se ioniza bien.

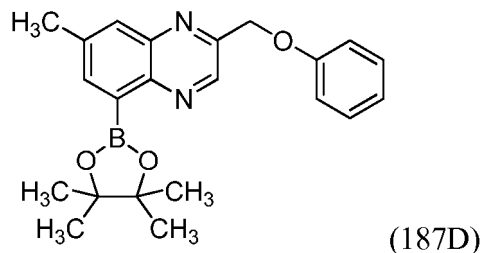
Intermedio 187C: 5-bromo-7-metil-2-(fenoximetil)quinoxalina



Al Intermedio I-1B (0,300 g, 0,906 mmol) en DMF anhidra (30 ml) a 0 °C se le añadió carbonato de cesio (0,516 g, 1,585 mmol) en varias porciones. La solución de color pardo se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición del Intermedio 187B (0,249 g, 1,087 mmol) en DMF (5,0 ml). La solución de color pardo se volvió amarilla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (8 ml) y se añadió HCl 4,0 N en dioxano (1,170 ml, 4,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio desprotegido en forma de un aceite de color amarillo. El intermedio desprotegido se disolvió en THF (20 ml). Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (0,290 g, 1,287 mmol), seguido de HCl concentrado (0,048 ml, 0,585 mmol). La mezcla se puso y se agitó en un baño de aceite precalentado a 45 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, el precipitado se eliminó por filtración. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La mezcla de reacción se purificó sobre ISCO, columna de 24 g con EtOAc al 0-100 % en hexanos para dar el Intermedio 187C (0,093 g, 0,254 mmol, rendimiento del 65,2 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,13 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 3H), 5,44 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). LC-MS:

método H, TR = 1,30 min, MS (ESI) m/z : 329,1 (M+H)⁻.

Intermedio 187D: 7-metil-2-(fenoximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina

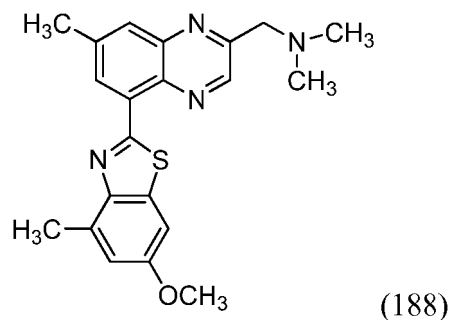


Una mezcla del Intermedio 187C (0,093 g, 0,283 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,108 g, 0,424 mmol) y acetato potásico (0,069 g, 0,706 mmol) en dioxano (2,83 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,012 g, 0,014 mmol) y la mezcla se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. 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 para producir el Intermedio 187D (0,100 g, 0,266 mmol, rendimiento del 94 %). Se usó sin purificación adicional. LCMS: método H, TR = 1,21 min, . MS (ESI) m/z : 295,2 (M+H)⁺ (La masa del ácido borónico se observó en la LC/MS).

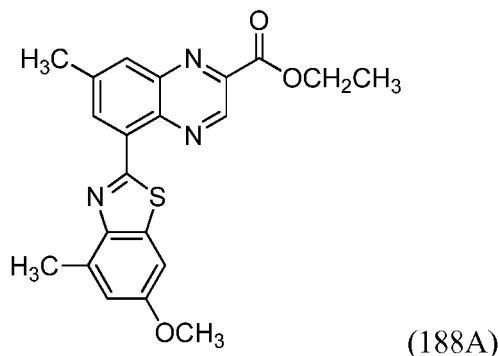
Ejemplo 187:

El Intermedio 187D (0,025 g, 0,066 mmol) y 2-bromo-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol (0,017 g, 0,066 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,26 mg, 3,99 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa 3 M de bicarbonato sódico (0,022 ml, 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. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 55 % al 100 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 187 (0,0084 g, 0,019 mmol, rendimiento del 28,7 %): ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,22 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,76 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,53 min, MS (ESI) m/z : 428,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

EJEMPLO 188 1-(5-(6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-7-metilquinoxalin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina

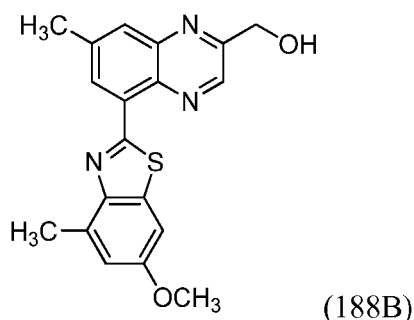


Intermedio 188A: 5-(6-Metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de etilo



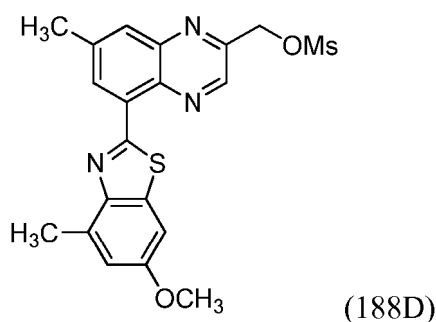
El Intermedio I-15 (0,030 g, 0,104 mmol) y el Intermedio I-3 (0,027 g, 0,104 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (5,10 mg, 6,25 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na_2CO_3 , 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 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 aceite de color negro. La mezcla de reacción se purificó sobre una columna ISCO de 12 g con EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio 188A (0,026 g, 0,066 mmol, rendimiento del 63,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,62 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,62 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,51 (s a, 3H), 1,53-1,51 (m, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,41 min, MS (ESI) m/z : 394,1 (M+H) $^+$.

Intermedio 188B: (5-(6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-7-metilquinoxalin-2-il)metanol



Se disolvieron borohidruro sódico (4,92 mg, 0,130 mmol) y cloruro de calcio (7,22 mg, 0,065 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se dejaron en agitación durante 1 h. A esta suspensión se le añadió el Intermedio 188A (0,0256 g, 0,065 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 188B (0,025 g, 0,071 mmol, rendimiento del 109 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,94 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,31-7,30 (m, 1H), 6,97 (dd, J = 2,5; 0,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,75 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,29 min, MS (ESI) m/z : 352,1 (M+H) $^+$.

Intermedio 188C: metanosulfonato de (5-(6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-7-metilquinoxalin-2-il)metilo



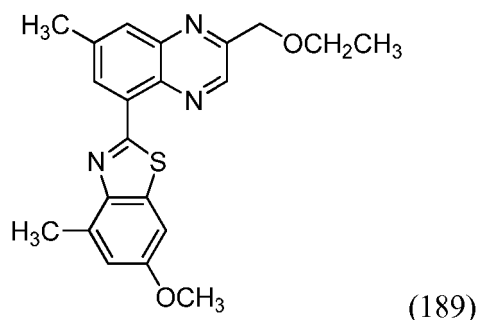
El Intermedio 188B (0,025 g, 0,071 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se trató con TEA (0,030 ml, 0,213 mmol). A esta solución se le añadió anhídrido metanosulfónico (0,015 g, 0,085 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y bicarbonato sódico saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 188C (0,027 g, 0,063 mmol, rendimiento del 88 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: método H, TR = 1,34 min, MS (ESI) m/z : 430,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 188:

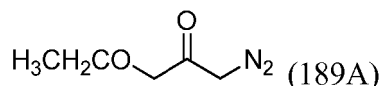
El Intermedio 188C (0,0125 g, 0,029 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,291 ml) y se añadió DIEA (7,62 μl , 0,044 mmol). A esta mezcla de reacción agitada se le añadió dimetilamina (7,37 μl , 0,146 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 45 % al 85 % en 18 minutos) para producir el Ejemplo 188 (1,7 mg, 4,22 μmol , rendimiento del 14,51 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,33 (s, 6H). LC-MS: método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) m/z : 379,2 (M+H) $^+$. Método B de HPLC analítica: pureza del

94 %.

EJEMPLO 189 2-(2-(etoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol

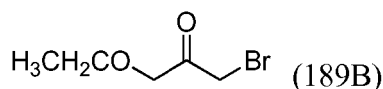


Intermedio 189A: 1-diazo-3-etoxipropan-2-ona



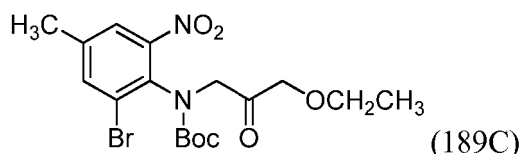
A cloruro de 2-etoxiacetilo (0,250 g, 2,040 mmol) en MeCN enfriada con un baño de hielo se le añadió (diazometil)trimetilsilano 2,0 M en éter dietílico (1,785 ml, 3,57 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en 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 189A (0,181 g, 1,413 mmol, rendimiento del 69,2 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,77 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,56 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Intermedio 189B: 1-diazo-3-etoxipropan-2-ona



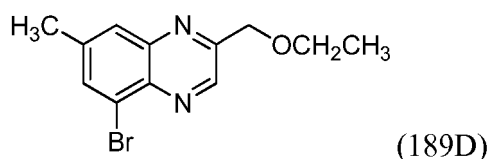
El Intermedio 189A (0,145 g, 1,132 mmol) se disolvió en Et₂O (4,53 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota HBr (0,224 ml, 1,980 mmol). Después de 5 min a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró (el baño se mantuvo por debajo de 30 °C) y el producto se usó inmediatamente sin purificación adicional. Intermedio 189B (0,148 g, 0,818 mmol, rendimiento del 72,2 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,26 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,59 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Intermedio 189C: (2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)(3-etoxi-2-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo



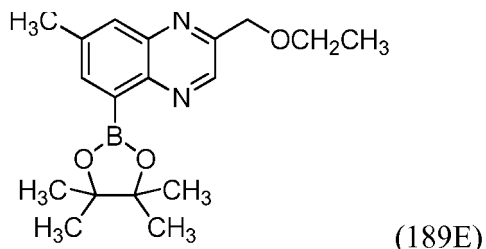
Al Intermedio I-1B (0,226 g, 0,681 mmol) en DMF anhidra (30 ml) a 0 °C se le añadió carbonato de cesio (0,388 g, 1,192 mmol) en varias partes. La solución de color pardo se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición del Intermedio 189B (0,148 g, 0,818 mmol) en DMF (5,0 ml). La solución de color pardo se volvió amarilla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla 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 ISCO (columna de gel de sílice de 40 g, (EtOAc del 0 % al 60 %/Hexano durante 18 min) para producir el Intermedio 189C (0,197 g, 0,457 mmol, rendimiento del 67,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z: 431,0 (M+H)⁺.

Intermedio 189D: 5-bromo-2-(etoximetil)-7-metilquinoxalina



Al Intermedio 189C (0,187 g, 0,434 mmol) en acetato de etilo (8 ml) se le añadió HCl 4,0 N en dioxano (1,301 ml, 5,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El disolvente se eliminó al vacío para dar el intermedio desprotegido en forma de un aceite de color amarillo. El intermedio desprotegido se disolvió en THF (20 ml). Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (0,323 g, 1,431 mmol), seguido de HCl concentrado (0,053 ml, 0,650 mmol). La mezcla se puso y se agitó en un baño de aceite precalentado a 45 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, el precipitado se eliminó con un embudo de decantación. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La mezcla de reacción se purificó sobre una columna ISCO de 24 g con EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio 189D (0,056 g, 0,199 mmol, rendimiento del 45,9 %): ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,05 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,68 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 281,1 (M+H)⁺.

Intermedio 189E: 2-(etoximetil)-7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina

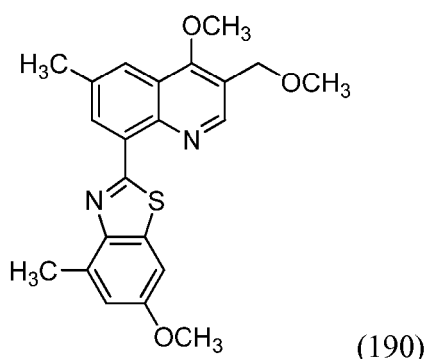


Una mezcla del Intermedio 189D (0,056 g, 0,199 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,076 g, 0,299 mmol) y acetato potásico (0,049 g, 0,498 mmol) en dioxano (1,992 ml) se desgasificó burbujando argón durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,13 mg, 9,96 μmol) y la mezcla se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. 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 para producir el Intermedio 189E (0,050 g, 0,152 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un aceite de color pardo. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 1,06 min, MS (ESI) m/z: 247,2 (M+H)⁺. Se observó la masa del ácido borónico en la LC/MS.

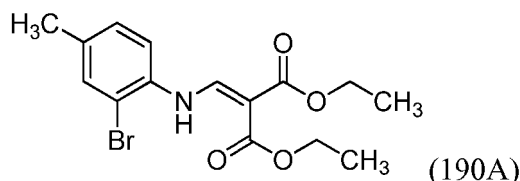
Ejemplo 189:

El Intermedio 189E (0,025 g, 0,076 mmol) y el Intermedio I-3 (0,020 g, 0,076 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,73 mg, 4,57 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujando con argón durante 15 minutos. Se añadió una solución 3 M de carbonato sódico (0,025 ml, 0,076 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 filtró y se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 55 % al 100 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 189 (0,0003 g, 0,759 μmol, rendimiento del 0,996 %): ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,15 (s, 1H), 8,90 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,31-7,30 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,49 min, MS (ESI) m/z: 380,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

EJEMPLO 190 6-metoxi-2-(4-metoxi-3-(metoximetil)-6-metilquinolin-8-il)-4-metilbenzo[d]tiazol

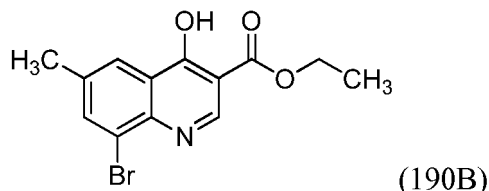


Intermedio 190A: 2-(((2-bromo-4-metilfenil)amino)metileno)malonato de dietilo



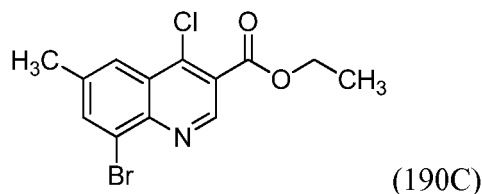
2-bromo-4-metilanolina (0,667 ml, 5,37 mmol) y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (1,184 ml, 5,91 mmol) se calentaron a 100 °C en una corriente de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos, se calentó suavemente para fragmentar el material y el sólido se recogió por filtración por succión para dar el Intermedio 190A (1,80 g, 5,05 mmol, rendimiento del 94 %): ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 11,22 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 4,35 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,26 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 190B: 8-bromo-4-hidroxi-6-metilquinolina-3-carboxilato de etilo



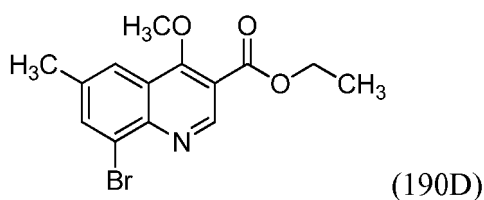
El Intermedio 190A (0,250 g, 0,702 mmol) se disolvió en bifenil éter (12,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 250 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con Et₂O para producir el Intermedio 190B (0,187 g, 0,603 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 12,33 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,52 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,95 min, MS (ESI) m/z: 310,0 (M+H)⁺.

Intermedio 190C: 8-bromo-4-cloro-6-metilquinolina-3-carboxilato de etilo



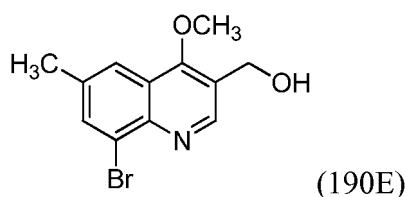
El Intermedio 190B (0,100 g, 0,322 mmol) se disolvió en POCl₃ (0,150 ml, 1,612 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con agua y hielo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, y salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 190C (0,048 g, 0,146 mmol, rendimiento del 45,3 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,61 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 4,60 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,51 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,28 min, MS (ESI) m/z: 328,0 (M+H)⁺.

Intermedio 190D: 8-bromo-4-metoxi-6-metilquinolina-3-carboxilato de metilo



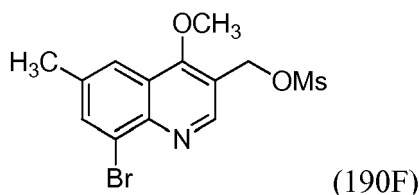
El Intermedio 190C (0,480 g, 1,461 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió metóxido sódico (8,76 ml, 4,38 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 190D (0,454 g, 1,464 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,21 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) m/z : 310,0 (M+H) $^+$.

Intermedio 190E: (8-bromo-4-metoxi-6-metilquinolin-3-il)metanol



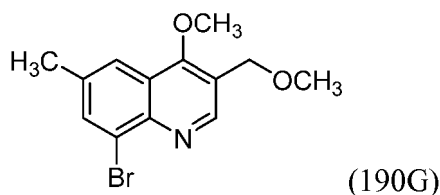
Se suspendieron cloruro de calcio (0,072 g, 0,645 mmol) y borohidruro sódico (0,049 g, 1,290 mmol) en tetrahidrofurano y se dejaron en agitación durante 1 h. A esta mezcla de reacción agitada se le añadió el Intermedio 190D (0,200 g, 0,645 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 días. 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 purificó por una columna ISCO de 24 g con EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio 190E (0,050 g, 0,177 mmol, rendimiento del 27,5 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,96 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,84 min, MS (ESI) m/z : 282,1 (M+H) $^+$.

Intermedio 190F: metanosulfonato de (8-bromo-4-metoxi-6-metilquinolin-3-il)metilo



El Intermedio 190E (0,050 g, 0,177 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se trató con TEA (0,074 ml, 0,532 mmol). A esta solución se le añadió ácido metanosulfónico (0,037 g, 0,213 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y bicarbonato sódico saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 190F (0,027 g, 0,073 mmol, 53 %). Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 0,96 min, MS (ESI) m/z : 296,1 (M+H) $^+$ Se observó el éter metílico en la LC/MS.

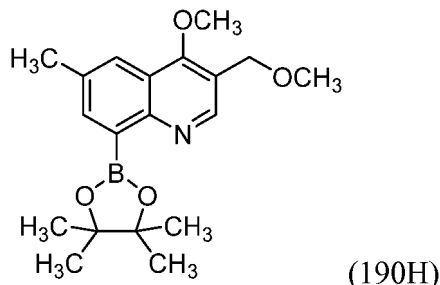
Intermedio 190G: 8-bromo-4-metoxi-3-(metoximetil)-6-metilquinolina



El Intermedio 190F (0,180 g, 0,500 mmol) se disolvió en THF (5,00 ml) y se añadió DIPEA (0,131 ml, 0,750 mmol). A la reacción agitada se le añadió metóxido sódico (5,00 ml, 2,498 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 190G

(0,068 g, 0,230 mmol, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LCMS: método H, TR = 0,97 min, MS (ESI) m/z: 298,1 (M+H)⁺.

Intermedio 190H: 4-metoxi-3-(metoximetil)-6-metil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

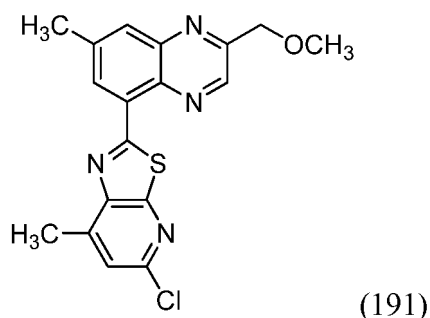


Una mezcla del Intermedio 190G (0,027 g, 0,091 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,035 g, 0,137 mmol) y acetato potásico (0,022 g, 0,228 mmol) en dioxano (0,912 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,72 mg, 4,56 μmol) y la mezcla se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 190H (0,040 g, 0,058, 64 %) en forma de un aceite de color pardo. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z: 262,2 (M+H)⁺. La masa del ácido borónico se observó en la LC/MS.

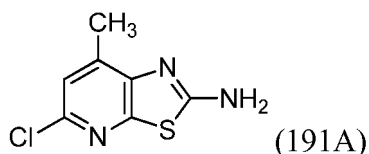
Ejemplo 190

El Intermedio 190H (0,031 g, 0,090 mmol) y el Intermedio I-3 (0,023 g, 0,090 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,43 mg, 5,42 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃ 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 filtró y se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 55 % al 100 % en 22 minutos) para producir el Ejemplo 190 (0,0036 g, 8,58 μmol, rendimiento del 9,50 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) m/z: 395,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 94 %.

EJEMPLO 191 5-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina



Intermedio 191A: 5-cloro-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

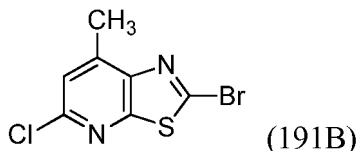


Se disolvió tiocianato potásico (0,682 g, 7,01 mmol) en ácido acético (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se disolvió 6-cloro-4-metilpiridin-3-amina (1,00 g, 7,01 mmol) en ácido acético (3,33 ml) y se añadió gota a gota. Se disolvió bromo (0,361 ml, 7,01 mmol) en ácido acético (3,33 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua y se neutralizó con NaOH 1 N. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La mezcla

de reacción se purificó por HPLC prep. usando el Método A para producir el Intermedio 191A (0,890 g, 4,46 mmol, rendimiento del 63,6 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,08 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,39 (dt, J = 3,2; 1,6 Hz, 2H), 2,50 (d, J = 0,7 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,92 min, MS (ESI) m/z : 200,1 (M+H) $^+$.

5

Intermedio 191B: 2-bromo-5-cloro-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina



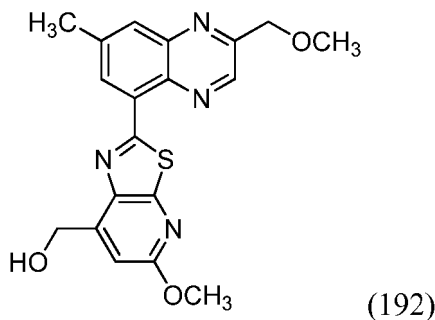
- 10 Se disolvieron bromuro de cobre (II) (0,295 g, 1,320 mmol) y nitrito de t-butilo (0,157 ml, 1,320 mmol) en MeCN (3,11 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 191A (0,155 g, 0,776 mmol) se disolvió en MeCN (4,66 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, se lavó con NaHCO_3 saturado, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 191B (0,163 g, 0,618 mmol, rendimiento del 80 %). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,43 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 0,9 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,30 min, MS (ESI) m/z : 263,0 (M+H) $^+$.
- 15

Ejemplo 191:

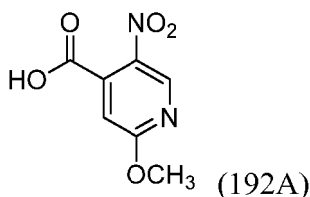
- 20 El Intermedio 191B (0,025 g, 0,095 mmol) se disolvió en Et_2O (0,379 ml) y se enfrió a -78°C . Se añadió BuLi (0,042 ml, 0,104 mmol) y se dejó en agitación durante 15 min. Se añadió tributilcloroestano (0,026 ml, 0,095 mmol) y se dejó en agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se suspendió en hexanos y se filtró a través de celite seco. Se usó inmediatamente sin purificación adicional. El Intermedio I-2E (0,015 g, 0,056 mmol), estano y acetato potásico (0,011 g, 0,112 mmol) se disolvieron en dioxano (0,562 ml) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (3,24 mg, 2,81 μmol) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120°C en el microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. 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, B del 65 % al 100 % en 12 minutos) para producir el Ejemplo 191 (0,0023 g, 6,08 μmol , rendimiento del 10,82 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,11 min, MS (ESI) m/z : 371,2 (M+H) $^+$. Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.
- 25
- 30

EJEMPLO 192 (5-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-7-il)metanol

35



Intermedio 192A: ácido 2-metoxi-5-nitroisonicotínico



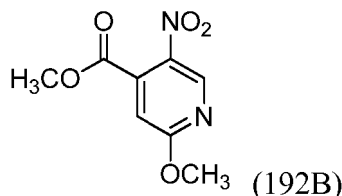
40

Se disolvió ácido 2-cloro-5-nitroisonicotínico (0,100 g, 0,494 mmol) en DCM (4,94 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (0,043 ml, 0,494 mmol). A la mezcla de reacción agitada se le añadieron 2 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se concentró a presión reducida. El compuesto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4,98 ml) y se añadió metóxido sódico (3,98 ml, 1,991 mmol). La

45

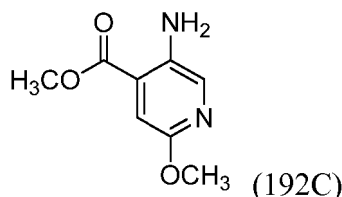
mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Se añadió HCl 1 N y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 192A (0,078 g, 0,394 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,97 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,08 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,82 min, MS (ESI) m/z : 198,9 (M+H) $^+$.

Intermedio 192B: 2-metoxi-5-nitroisonicotinato de metilo



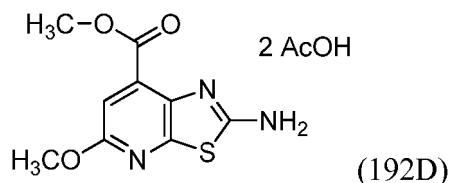
El Intermedio 192A (0,085 g, 0,429 mmol) se disolvió en DCM (4,29 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (0,038 ml, 0,429 mmol). A la mezcla de reacción agitada se le añadieron 2 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se concentró a presión reducida. El compuesto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. El residuo se disolvió en MeOH (4,16 ml) y se añadió metóxido sódico (0,831 ml, 0,416 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 192B (0,060 g, 0,283 mmol, rendimiento del 68,1 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,96 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,96 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,83 min, MS (ESI) m/z : 213,1 (M+H) $^+$.

Intermedio 192C: 5-amino-2-metoxiisonicotinato de metilo



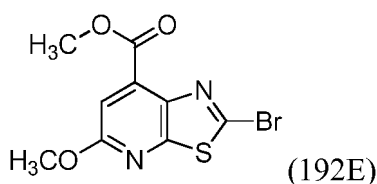
El Intermedio 192B (60 mg, 0,283 mmol) se disolvió en EtOH (1,131 ml). Se añadieron Pd/C (6,02 mg, 5,66 μmol) y después formiato amónico (89 mg, 1,414 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para producir el Intermedio 192C (47,5 mg, 0,261 mmol, rendimiento del 92 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,80 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,67 min, MS (ESI) m/z : 183,1 (M+H) $^+$.

Intermedio 192D: 2-amino-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-7-carboxilato de metilo, 2 AcOH



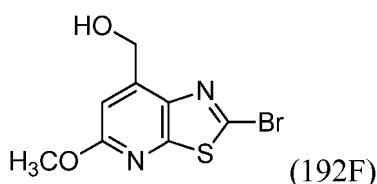
Se disolvió tiocianato potásico (0,029 g, 0,299 mmol) en ácido acético (10 ml) y se enfrió a 0 $^{\circ}\text{C}$. El Intermedio 192C (0,0545 g, 0,299 mmol) se disolvió en ácido acético (3,33 ml) y se añadió gota a gota. Se disolvió bromo (0,015 ml, 0,299 mmol) en ácido acético (3,33 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua y se neutralizó con NaOH 1 N. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 192D (0,100 g, 0,278 mmol, rendimiento del 93 %). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,10 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,67 min, MS (ESI) m/z : 240,1 (M+H) $^+$.

Intermedio 192E: 2-bromo-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-7-carboxilato de metilo



Se disolvieron bromuro de cobre (II) (0,106 g, 0,473 mmol) y nitrito de t-butilo (0,056 ml, 0,473 mmol) en MeCN (1,113 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 192D (0,100 g, 0,278 mmol) se disolvió en MeCN (1,670 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, se lavó con NaHCO₃ saturado, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 192E (0,025 g, 0,082 mmol, rendimiento del 29,6 %): ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,31 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,02 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,96 min, MS (ESI) m/z: 303,0 (M+H)⁺.

Intermedio 192F: (2-bromo-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridin-7-il)metanol

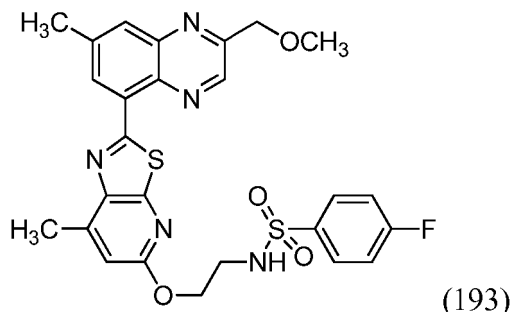


El Intermedio 192E (25 mg, 0,082 mmol) se disolvió en tolueno (550 µl) y THF (275 µl) y se enfrió a -78 °C. Se añadió DIBAL-H 1 M (181 µl, 0,181 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (1 ml) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 192F (0,02 g, 0,029 mmol, rendimiento del 35,3 %). Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 0,96 min, MS (ESI) m/z: 275,0 (M+H)⁺.

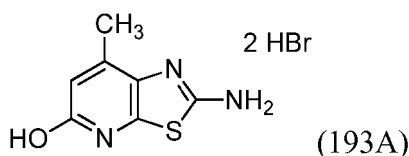
Ejemplo 192

El Intermedio I-2 (0,020 g, 0,064 mmol) y el Intermedio 192E (0,018 g, 0,064 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,12 mg, 3,82 µmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃, 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 DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 25 % al 55 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 192 (0,0012 g, 3,01 µmol, rendimiento del 4,73 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,64 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,02 min, MS (ESI) m/z: 383,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

EJEMPLO 193 4-fluoro-N-((2-((2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)bencenosulfonamida

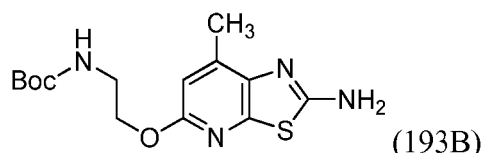


Intermedio 193A: 2-amino-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-ol, 2bromhidrato



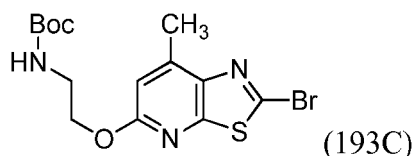
El Intermedio I-16 (0,750 g, 3,84 mmol) se disolvió HBr en ácido acético (2,61 ml, 23,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 193A (1,48 g, 4,31 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 6,66 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 0,7 Hz, 3H) LC-MS: método H, TR = 0,47 min, MS (ESI) m/z: 182,1 (M+H)⁺.

Intermedio 193B: (2-((2-amino-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo



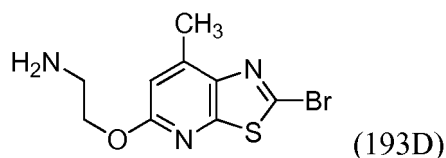
El Intermedio 193A (0,100 g, 0,332 mmol) se disolvió en DMF (3,32 ml). Se añadieron (2-bromoetil)carbamato de *t*-butilo (0,089 g, 0,398 mmol) y Cs₂CO₃ (0,541 g, 1,659 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó sobre ISCO usando una columna de 24 g con un gradiente al 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir el Intermedio 193B (0,038 g, 0,117 mmol, rendimiento del 35,3 %) un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,53 (s, 1H), 5,14 (s a, 2H), 4,33 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,49 (d, J = 0,9 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,77 min, MS (ESI) m/z: 325,2 (M+H)⁺.

Intermedio 193C: (2-((2-bromo-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo



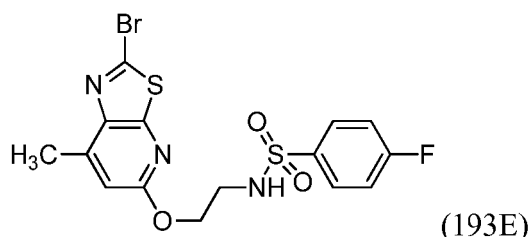
Se disolvieron bromuro de cobre (II) (0,044 g, 0,199 mmol) y nitrito de *t*-butilo (0,024 ml, 0,199 mmol) en MeCN (0,469 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 193B (0,038 g, 0,117 mmol) se disolvió en MeCN (0,703 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, se lavó con NaHCO₃ saturado, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 193C (0,042 g, 0,108 mmol, rendimiento del 92 %). LC-MS: método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) m/z: 390,0 (M+H)⁺.

Intermedio 193D: 2-((2-bromo-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etanamina



A una mezcla del Intermedio 193C (0,042 g, 0,108 mmol) en DCM (1) se le añadió 2,6-lutidina (0,038 ml, 0,325 mmol) seguido de TMS-OTf (0,078 ml, 0,433 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 193D (0,0185 g, 0,064 mmol, rendimiento del 59,4 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,68 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,63 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,53 (s, 1H). LC-MS: método H, TR = 0,68 min, MS (ESI) m/z: 290,1 (M+H)⁺.

Intermedio 193E: N-(2-((2-bromo-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida



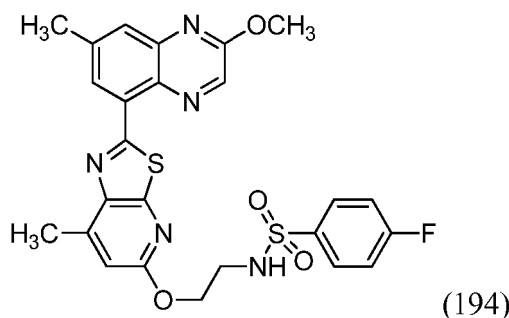
A una solución del Intermedio 193D (0,018 g, 0,062 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,109 ml, 0,625 mmol)

y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,015 g, 0,075 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 193E (0,028 g, 0,063 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un vidrio de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,89-7,84 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H), 2,63 (d, J = 0,9 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z : 446,0 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 193

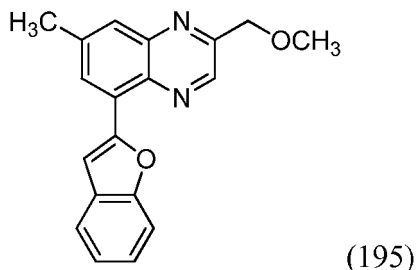
- 10 El Intermedio I-2 (0,010, 0,032 mmol) y el Intermedio 193E (0,014 g, 0,032 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,560 mg, 1,910 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na_2CO_3 , 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 DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 45 % al 90 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 193 (0,0053 g, 9,48 μmol , rendimiento del 29,8 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,09 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,34 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,26 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z : 554,1 ($M+H$) $^+$. Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

- 20 EJEMPLO 194 4-fluoro-N-((2-((2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)bencenosulfonamida

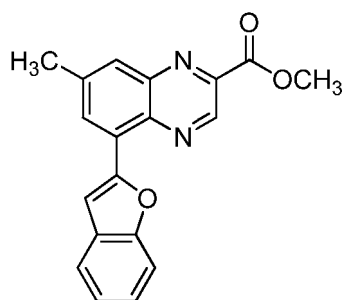


- 25 El Intermedio I-2 (0,010, 0,032 mmol) y Ejemplo 193E (0,015 g, 0,032 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,560 mg, 1,910 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na_2CO_3 , 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 DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 60 % al 90 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 194 (0,0043 g, 7,65 μmol , rendimiento del 23 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,8; 5,2 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,33 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,26 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z : 540,1 ($M+H$) $^+$. Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

- 35 EJEMPLO 195 5-(benzofuran-2-il)-2-(metoximetil)-7-metilquinoxalina



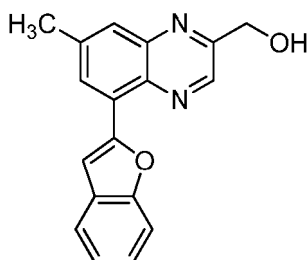
Intermedio 195A: 5-(benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de etilo



(195A)

El Intermedio I-15 (0,250 g, 0,847 mmol) y ácido benzofuran-2-ilborónico (0,137 g, 0,847 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,042 g, 0,051 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na_2CO_3 (3 ml, 6,00 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, se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío. Se purificó por ISCO para eliminar cualquier impureza a base de Pd o ligando. Se usó una columna de 40 g con un gradiente al 0-100 % de EtOAc en hexanos. Las fracciones se reunieron y el residuo se purificó por HPLC prep. usando el Método A para producir el Intermedio 195A (0,074 g, 0,223 mmol, rendimiento del 26,3 %) LC-MS: método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) m/z: 333,0 (M+H)⁺.

Intermedio 195B: (5-(benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2-il)metanol



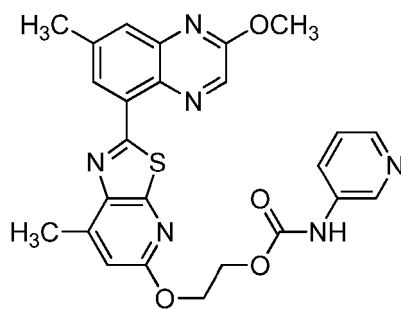
(195B)

El Intermedio 195A (0,010 g, 0,030 mmol) se disolvió en THF (1 ml). Se añadió LiBH_4 (1,311 mg, 0,060 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 195B. LC-MS: método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z: 291,1 (M+H)⁺. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 195

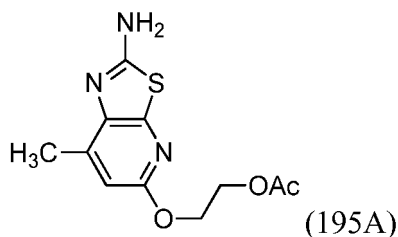
El Intermedio 195B (0,0087 g, 0,030 mmol), Cs_2CO_3 (0,024 g, 0,075 mmol) y MeI (1,874 μl , 0,030 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml) y se dejaron en agitación a 50 °C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y la capa orgánica combinada 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, B del 45 % al 80 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 195 (0,0006 g, 1,932 μmol , rendimiento del 6,45 %): ^1H RMN (500 MHz, METANOL- d_4) δ 9,05 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,33 (td, J = 7,7; 1,1 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z: 305,3 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

EJEMPLO 196 piridin-3-ilcarbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo



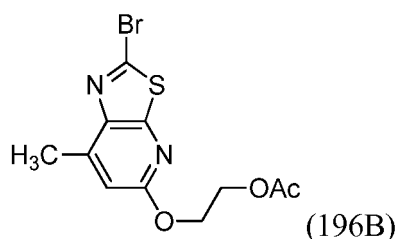
(196)

Intermedio 196A: acetato de 2-((2-amino-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo



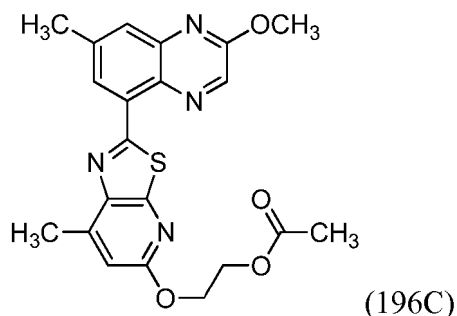
El Ejemplo 193A (0,050 g, 0,146 mmol) se disolvió en DMF. Se añadieron acetato de 2-bromometilo (0,058 g, 0,350 mmol) y Cs_2CO_3 (0,237 g, 0,729 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó sobre ISCO usando una columna de 24 g con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio 196A (0,044 g, 0,165 mmol, rendimiento del 56,5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 6,53-6,53 (m, 1H), 5,01 (s a, 2H), 4,52-4,48 (m, 2H), 4,44-4,39 (m, 2H), 2,49 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,72 min, MS (ESI) m/z : 268,2 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 196B: acetato de 2-((2-bromo-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo



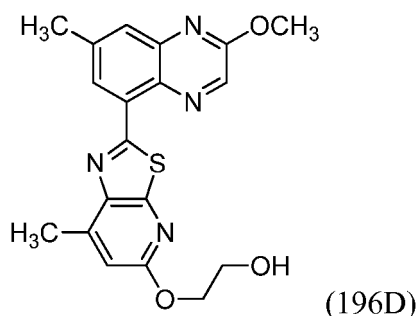
Se disolvieron bromuro de cobre (II) (0,063 g, 0,280 mmol) y nitrito de *t*-butilo (0,033 ml, 0,280 mmol) en MeCN (0,658 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 196A (0,044 g, 0,165 mmol) se disolvió en MeCN (0,988 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 196B (0,046 g, 0,139 mmol, rendimiento del 84 %): ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 6,69 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 2H), 4,44-4,41 (m, 2H), 2,63 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : 331,0 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 196C: acetato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b] piridin-5-il)oxi)etilo



El Intermedio I-9 (0,042 g, 0,140 mmol) y el Intermedio 196B (0,046 g, 0,140 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (6,86 mg, 8,40 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na_2CO_3 , 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 purificó sobre ISCO usando una columna de 24 g con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio 196C (0,021 g, 0,049 mmol, rendimiento del 35,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,63 (dd, J = 5,8; 3,6 Hz, 2H), 4,51-4,43 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,34 min, MS (ESI) m/z : 425,1 ($M+H$) $^+$.

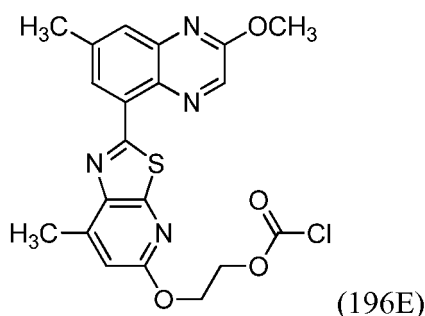
Intermedio 196D: 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b] piridin-5-il)oxi)etanol



5 A una suspensión del Intermedio 196C (0,143 g, 0,337 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió NaOH (1,011 ml, 1,011 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró para producir el Intermedio 196D (0,120 g, 0,314 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,48-4,45 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,94-3,90 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). LC-MS: método

10 H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z: 383,9 (M+H)⁺.

Intermedio 196E: carbonocloridato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b] piridin-5-il)oxi)etilo



15 A una solución del Intermedio 196D (0,025 g, 0,065 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,231 ml, 0,327 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el Intermedio 196E (0,030 g, 0,067 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: método H, TR = 1,35 min, MS (ESI)

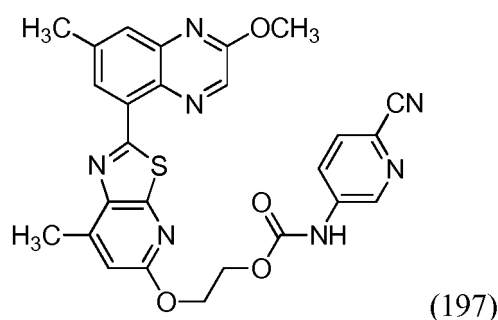
20 m/z: 444,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 196

25 A una solución del Intermedio 196E (20 mg, 0,045 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió piridin-3-amina (14,81 mg, 0,157 mmol) seguido de DIEA (0,079 ml, 0,450 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 55 % al 100 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 196 (0,003 g, 5,61 μmol, rendimiento del 12,48 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,3; 4,7 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,67-4,63 (m, 2H), 4,55-4,48 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z: 503,9 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 94 %.

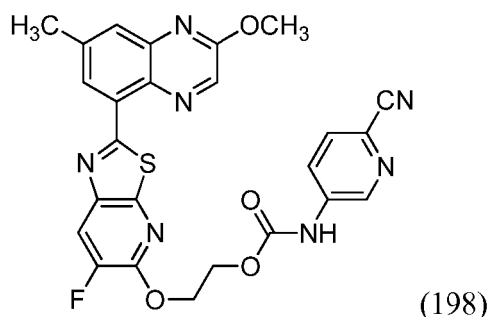
30

35 EJEMPLO 197 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo

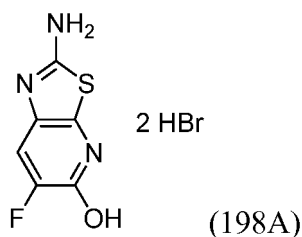


A una solución del Intermedio 196E (20 mg, 0,045 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 5-aminopicolinonitrilo (18,74 mg, 0,157 mmol) seguido de DIEA (0,079 ml, 0,450 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 50 % al 85 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 197 (3,2 mg, 5,88 µmol, rendimiento del 13 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,7; 2,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,71-4,66 (m, 2H), 4,58-4,53 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) m/z: 527,8 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

EJEMPLO 198 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo

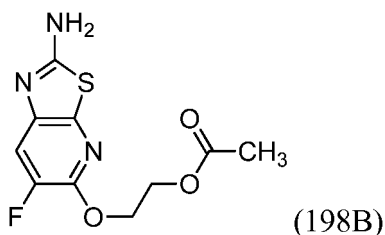


Intermedio 198A: 2-amino-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-ol, 2bromhidrato



El Intermedio I-17 (0,500 g, 2,510 mmol) se disolvió en HBr en ácido acético (1,704 ml, 15,06 mmol) y la reacción se agitó a 130 °C durante 3 h. La reacción se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 198A (0,422 g, 1,216 mmol, rendimiento del 48,5 %) en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,67 (d, J = 9,7 Hz, 1H). LCMS: método H, TR = 0,44 min, MS (ESI) m/z: 186,1 (M+H)⁺.

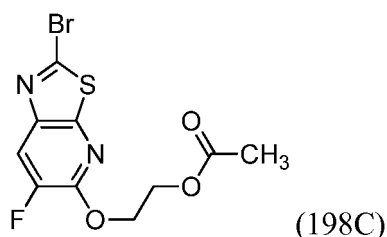
Intermedio 198B: acetato de 2-((2-amino-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo



El Intermedio 198A (0,100 g, 0,288 mmol) se disolvió en DMF (2,88 ml) y se añadió Cs₂CO₃ (0,376 g, 1,153 mmol)

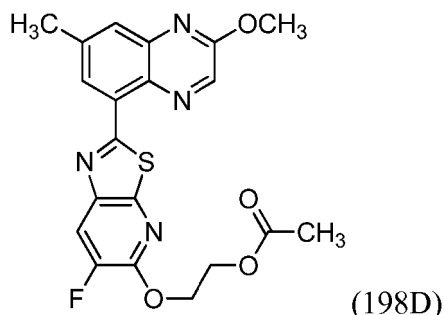
seguido de acetato de 2-bromoetilo (0,058 g, 0,346 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 198B (0,079 g, 0,291 mmol, rendimiento del 101 %) en forma de un sólido de color pardo. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. (0,079 g, 0,291 mmol, rendimiento del 100 %): ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d_6) δ 7,46 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 2H), 4,49 - 4,43 (m, 2H), 2,10 (s, 4H). LC-MS: método H, TR = 0,67 min, MS (ESI) m/z : 272,1 (M+H) $^+$.

Intermedio 198C: acetato de 2-((2-bromo-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo



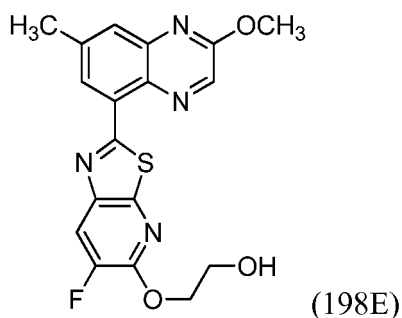
Se disolvieron bromuro de cobre (II) (0,078 g, 0,347 mmol) y nitrito de t-butilo (0,041 ml, 0,347 mmol) en MeCN (0,818 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 198B (0,080 g, 0,204 mmol) se disolvió en MeCN (1,226 ml) y se añadió la solución de cobre. La reacción se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, se lavó con NaHCO_3 saturado, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 198C (0,069 g, 0,206 mmol, 100 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,89 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,69 - 4,65 (m, 2H), 4,51 - 4,46 (m, 2H), 2,10 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,96 min, MS (ESI) m/z : 335,0 (M+H) $^+$.

Intermedio 198D: acetato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo



El Intermedio I-9 (0,062 g, 0,206 mmol) y el Intermedio 198C (0,069 g, 0,206 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (10,09 mg, 0,012 mmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa 3 M de Na_2CO_3 (0,100 ml, 0,300 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La reacción se filtró y se purificó sobre ISCO usando una columna de 24 g con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio 198D (0,069 g, 0,161 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: método H, TR = 0,55 min, MS (ESI) m/z : 429,1 (M+H) $^+$.

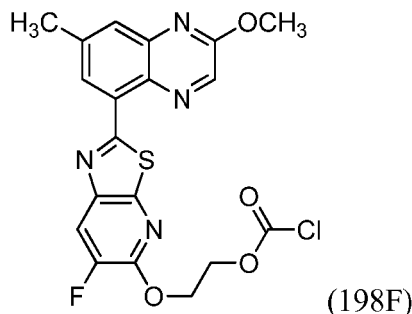
Intermedio 198E: 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etanol



A una suspensión del Intermedio 198D (0,021 g, 0,049 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (0,333 ml) se le añadió NaOH (0,147 ml, 0,147 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y HCl

1 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 198E (0,020 g, 0,052 mmol, rendimiento del 106 %) en forma de un sólido de color blanco. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,77 (m, 1H), 4,71 - 4,63 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) *m/z*: 387,1 (M+H)⁺.

Intermedio 198F: carbonocloridato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiázolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo



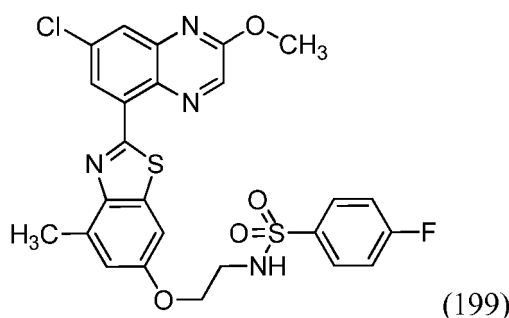
A una solución del Intermedio 198E (0,025 g, 0,065 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,228 ml, 0,323 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó completamente y la muestra permaneció al vacío durante una noche para producir el Intermedio 198F (0,029 g, 0,065 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,30 min, MS (ESI) *m/z*: 448,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 198

A una solución del Intermedio 198F (15 mg, 0,033 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 5-aminopicolonitrilo (13,93 mg, 0,117 mmol) seguido de DIEA (0,058 ml, 0,334 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con 0,2 ml de MeOH. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 55 % al 85 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 198 (4,6 mg, 8,22 μmol, rendimiento del 24,60 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,56 (s a, 1H), 8,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,56 (s a, 1H), 8,50 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,88 (s a, 1H), 4,82 (s a, 2H), 4,61 (s a, 2H), 4,10 (s a, 3H), 2,65 (s a, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) *m/z*: 532,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 95 %.

EJEMPLO 199
fluorobencenosulfonamida

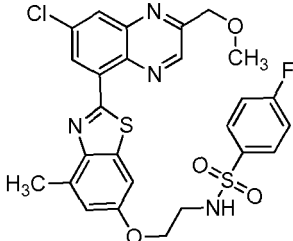
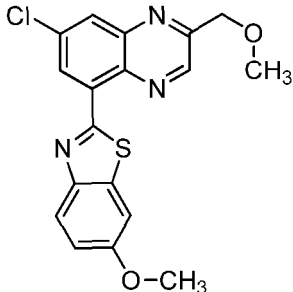
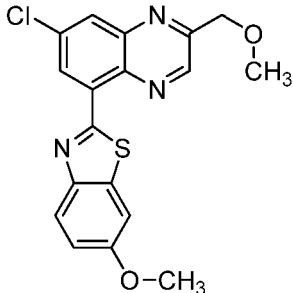
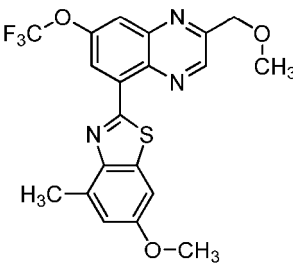
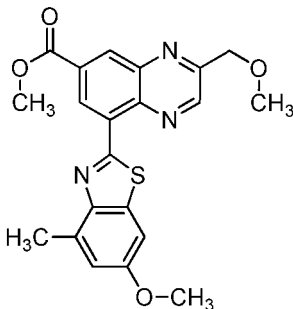
N-(2-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida



En un recipiente cargado con una barra de agitación, el Intermedio I-28 (130 mg, 0,406 mmol) y el Intermedio I-5 (235 mg, 0,527 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (8 ml). Se añadió Na₂CO₃ (6 ml, 12,00 mmol), seguido de aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (16,56 mg, 0,020 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con la adición de 30 ml de EtOAc y 20 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con 20 ml de EtOAc. Después, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 40 g, EtOAc al 0-100 %/Hexano) para dar el Ejemplo 199 en forma de un sólido de color amarillo (203 mg, 90 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,8; 5,2 Hz, 2H), 7,48-7,39 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,22 (s a, 2H), 2,70 (s, 3H); LC-MS: método J, TR = 1,27 min, MS (ESI) *m/z*: 559,1 (M+H)⁺.

EJEMPLOS 200 A 225

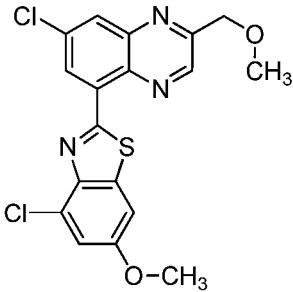
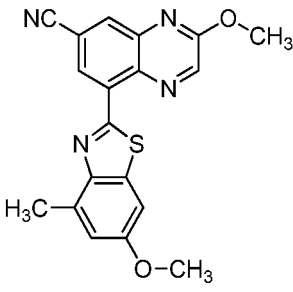
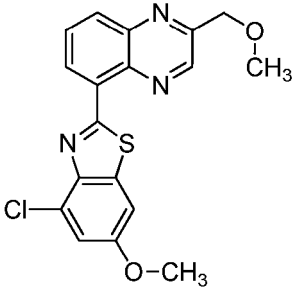
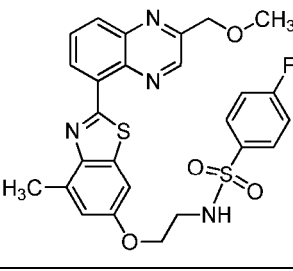
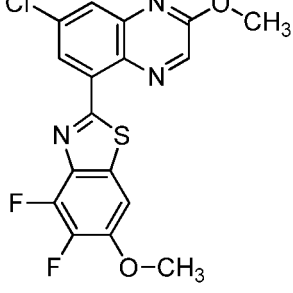
Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos para el Ejemplo 199 y los ejemplos anteriores.

N.º de Ej.	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
200		573,2	1,15/J	¹ H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 9,14 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,20 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,11 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,45 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H).
201		386,1	1,29/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).
202		372,10	2,19/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).
203		436,15	2,882/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,04 (s a, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,87 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).
204		410,2	2,434/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).

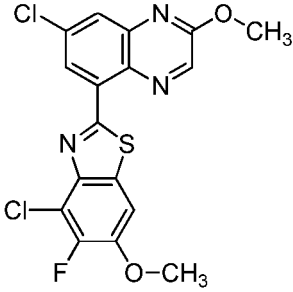
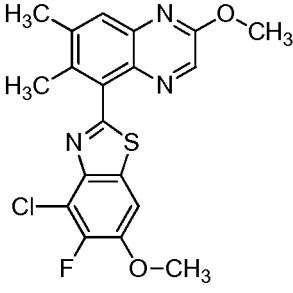
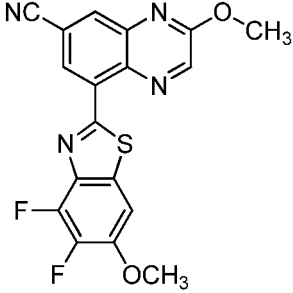
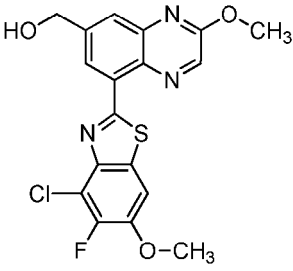
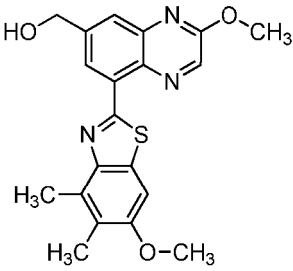
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
205		597,15	2,323/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,23 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H).
206		370,2	1,23/J	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,12 (s, 1H), 8,85 (dd, J = 9,9; 2,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,6; 2,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).
207		557,2	1,12/J	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,12 (s, 1H), 8,85 (dd, J = 9,7; 2,9 Hz, 1H), 7,99-7,88 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 8,4; 2,9 Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 4,99 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,11 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,45 (c, J = 5,5 Hz, 2H), 2,85-2,79 (m, 3H).
208		420,05	2,74/L	¹ H RMN (500 MHz, METANOL-d ₄) δ 9,22 (s, 1H), 9,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).
209		629,05 (M+Na) ⁺	2,625/L	¹ H RMN (500 MHz, METANOL-d ₄) δ 9,23 (s, 1H), 9,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,26-7,09 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,35 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H).

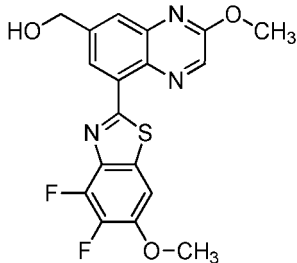
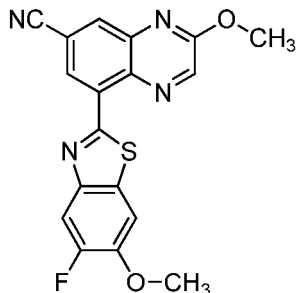
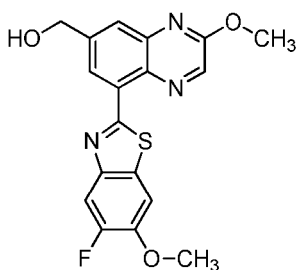
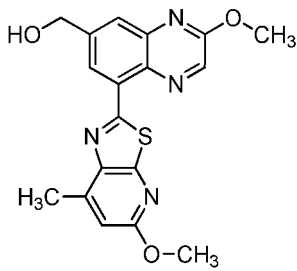
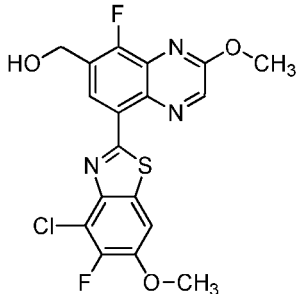
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
210		406,1	1,23/H	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,14 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,60 (s, 3H).
211		363,0	2,633/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,97 (s a, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,05 (s a, 1H), 4,14 (s a, 3H), 3,87 (s a, 3H), 2,78 (s a, 3H).
212		372,0	1,06/J	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,17 (s, 1H), 9,14 (dd, J = 7,5; 1,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,1; 1,3 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,60 (s, 3H).
213		539,20	2,542/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,16 (s a, 1H), 9,01-8,94 (m, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (s a, 2H), 7,90 (s a, 2H), 7,49-7,38 (m, 3H), 6,86 (s a, 1H), 4,83 (s a, 2H), 4,05 (s a, 2H), 3,47 (s a, 3H), 3,22 (s a, 2H), 2,73 (s a, 3H).
214		393,6	1,23/J	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 6,7; 1,9 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,02 (s, 3H); ¹⁹ F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -146,29 (d, J = 18,3 Hz, 1F), -160,18 (dd, J = 18,3, 6,9 Hz, 1F).

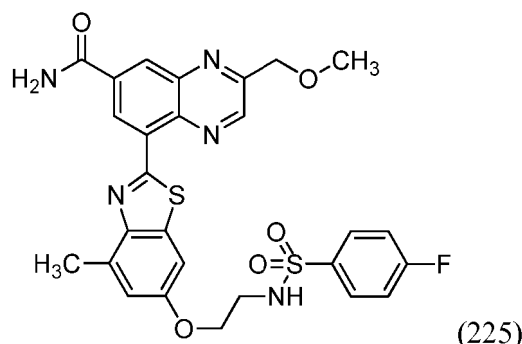
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
215		410,0	1,45/J	¹ H RMN (400 MHz, Dioxano) δ 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,97 (s, 3H); ¹⁹ F RMN (376 MHz, dioxano) δ -136,60 (s, 1F).
216		404,05	2,289/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).
217		385,10	2,341/K	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 6,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,25 (s a, 3H).
218		406,05	2,049/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74 (s a, 2H), 8,01-7,89 (m, 2H), 5,66 (s a, 1H), 4,83 (s a, 2H), 4,09 (s a, 3H), 3,97 (s a, 3H).
219		382,15	2,228/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s a, 2H), 7,91 (s a, 1H), 7,55 (s a, 1H), 5,63 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,85 (s a, 2H), 4,11 (s a, 3H), 3,91 (s a, 3H), 2,76 (s a, 3H), 2,26 (s a, 3H).

(continuación)

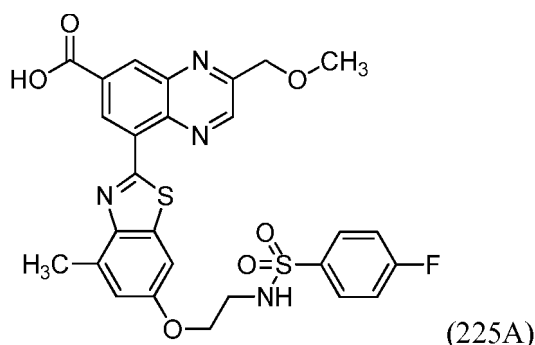
N.º de Ej.	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
220		390,15	1,957/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,70 (s a, 2H), 7,90 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 5,66 (s a, 1H), 4,83 (s a, 2H), 4,10 (s a, 3H), 3,98 (s a, 3H).
221		367,10	2,234/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).
222		372,10	1,851/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,01-7,88 (m, 3H), 5,62 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).
223		369,15	2,010/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,62 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).
224		424,15	2,106/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,87 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,98 (s, 3H).

EJEMPLO 225 8-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)quinoxalin-6-carboxamida



Intermedio 225A: ácido 8-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)quinoxalin-6-carboxílico

5



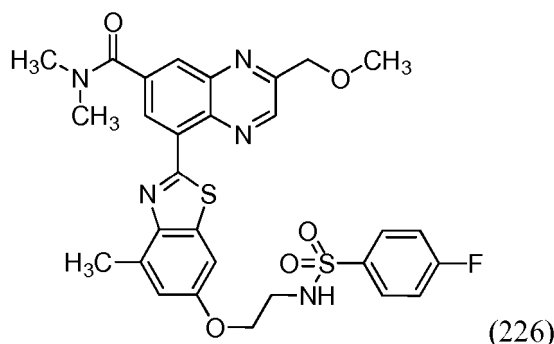
El Ejemplo 205 (223 mg, 0,374 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla se trató con LiOH·H₂O (31,4 mg, 0,748 mmol) a 40 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con la adición de 30 ml de EtOAc y 10 ml de agua, seguido de 2 ml de HCl 1 N (ac.). Después de agitar y separar, la fase orgánica se lavó con 10 ml de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (145 mg, 63,9 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,40 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1; 5,4 Hz, 2H), 7,51-7,35 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,05 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,48 (s a, 3H), 3,22 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 1,939 min, MS (ESI) m/z: 583,15 (M+H)⁺.

Ejemplo 225

El Intermedio 225A (30 mg, 0,051 mmol) se disolvió en DMF (1 ml). Se añadió NH₄Cl (8,26 mg, 0,154 mmol), seguido de HATU (23,49 mg, 0,062 mmol) y DIEA (0,027 ml, 0,154 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis por LCMS mostró material de partida restante. Se añadieron otros 3 equivalentes de DIEA y NH₄Cl y 1 equivalente de HATU. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más. El material en bruto se purificó por LC preparativa con condición D y se secó por evaporación centrífuga para producir el producto deseado (5,5 mg, 0,0095 mmol, 18,4 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,90 (dd, J = 8,5; 5,2 Hz, 2H), 7,82 (s a, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,76 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 1,80 min, MS (ESI) m/z: 582,15 (M+H)⁺.

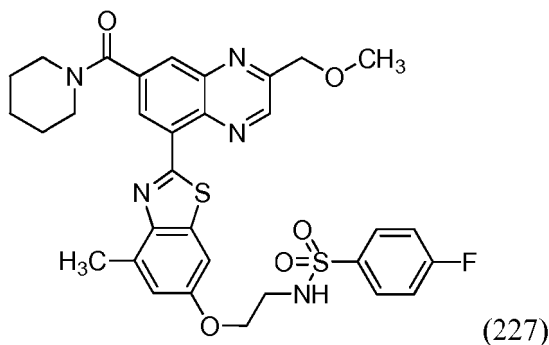
Ejemplos 226 a 228 Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos anteriormente para el Ejemplo 225.

EJEMPLO 226 8-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)-N,N-dimetilquinoxalin-6-carboxamida



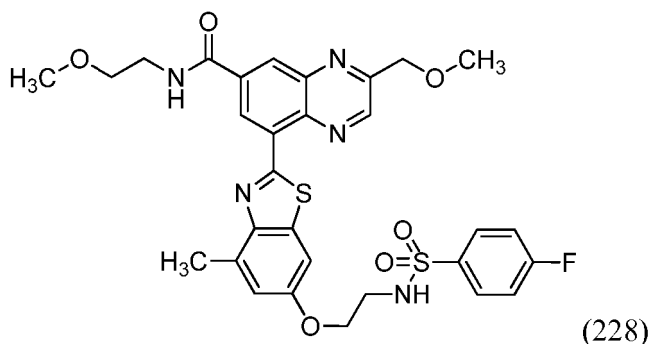
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,5; 5,2 Hz, 2H), 7,82 (s a, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,06 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,76 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 1,80 min, MS (ESI) *m/z*: 582,15 (M+H)⁺.

EJEMPLO 227 4-fluoro-N-(2-((2-(2-(metoximetil)-7-(piperidin-1-carbonil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida



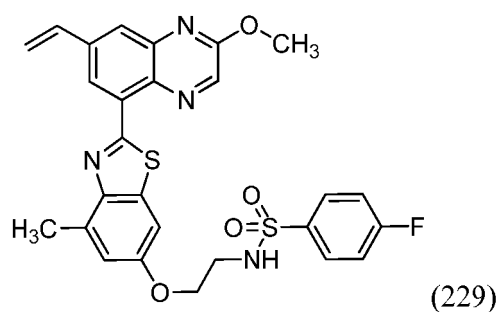
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,5; 5,2 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,71 (s a, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,42 (s a, 2H), 3,22 (s a, 2H), 2,72 (s a, 3H), 1,66 (s a, 4H), 1,54 (s a, 2H); LC-MS: método L, TR = 2,27 min, MS (ESI) *m/z*: 650,25 (M+H)⁺.

EJEMPLO 228 8-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-N-(2-metoxietil)-3-(metoximetil)quinoxalin-6-carboxamida



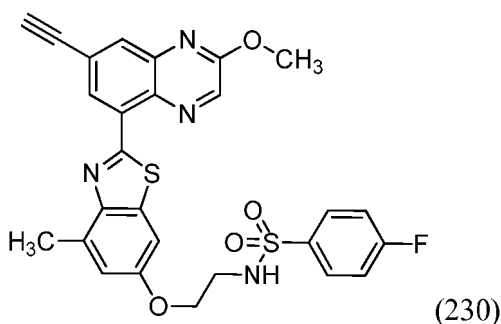
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,34 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,08 (s a, 1H), 8,71 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,06 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,55 (s a, 5H), 3,49 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,76 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 1,92 min, MS (ESI) *m/z*: 640,20 (M+H)⁺.

EJEMPLO 229 4-fluoro-N-(2-((2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida

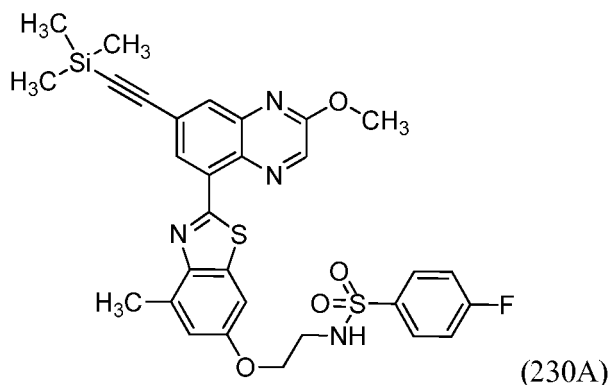


A un vial cargado con una barra de agitación se le añadieron el Ejemplo 199 (20 mg, 0,036 mmol), vinil trifluoroborato potásico (9,58 mg, 0,072 mmol), Cs_2CO_3 (35,0 mg, 0,107 mmol), (S)-BINAP (4,46 mg, 7,16 μmol) y PdOAc_2 (0,803 mg, 3,58 μmol). Se añadió DMF (1 ml). Después de desgasificar burbujeando N_2 durante 10 minutos, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con la adición de 10 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Después de la separación, la fase orgánica se pasó a través de Na_2SO_4 anhidro y se concentró en un evaporador rotatorio. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método C) y se secó por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 229 (1,9 mg, 0,0034 mmol, 9,6 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,97-7,83 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 17,6; 11,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,05 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,22 (s a, 2H), 2,74 (s, 3H); LC-MS: método K, TR = 2,59 min, MS (ESI) m/z : 559,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 EJEMPLO 230 N-(2-((2-(7-etinil-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida



20 Intermedio 230A: 4-fluoro-N-(2-((2-(2-metoxi-7-((trimetilsilil)etinil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida

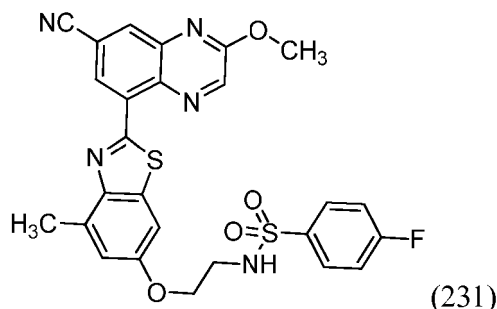


25 En un recipiente de microondas cargado con una barra de agitación, una solución del Ejemplo 199 (20 mg, 0,036 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (1,856 mg, 7,16 μmol), 2-(Diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisopropilbifenilo (6,82 mg, 0,014 mmol) y Cs_2CO_3 (29,1 mg, 0,089 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . A la mezcla se le añadió etiniltrimetilsilano (35,1 mg, 0,358 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 90 °C en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de EtOAc al 0-50 %/Hexano) para dar el Intermedio 230A en forma de un sólido de color amarillo (13,6 mg, 61,2 %). LC-MS: método B, TR = 3,0 min, MS (ESI) m/z : 621,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 230:

El Intermedio 230A (10 mg, 0,016 mmol) se disolvió en MeOH (0,5 ml)/DCM (0,5 ml) y se trató con K_2CO_3 (1,113 mg, 8,05 μ mol) durante 1 hora. El sólido se filtró y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método C) y se secó por evaporación centrífuga para producir el compuesto del título (1,4 mg, 0,0025 mmol, 16 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 8,7; 5,4 Hz, 2H), 7,47-7,38 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,05 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,22 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 2,58 min, MS (ESI) m/z : 549,15 (M+H) $^+$.

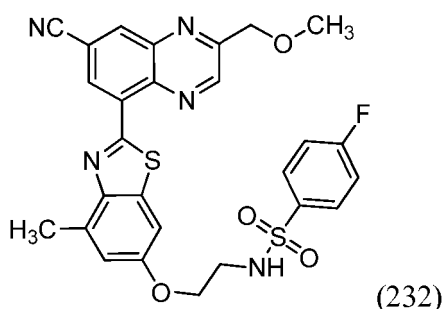
- 10 EJEMPLO 231 N-(2-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida



- 15 El Ejemplo 199 (40 mg, 0,072 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19,66 mg, 0,021 mmol), DPPF (23,80 mg, 0,043 mmol), dicianocinc (8,40 mg, 0,072 mmol) y cinc (7,02 mg, 0,107 mmol) se mezclaron en NMP (1 ml) en un vial para microondas que se lavó abundantemente con N_2 durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a 120 $^{\circ}C$ con agitación vigorosa hasta que el análisis por LCMS mostró la desaparición del material de partida (3 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre Na_2SO_4 , la solución de acetato de etilo se concentró por evaporación rotatoria. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa-HPLC, método D y se secó por evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 231 (7,4 mg, 0,013 mmol, 18,8 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,5; 5,5 Hz, 3H), 7,45-7,39 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,05 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 2,205 min, MS (ESI) m/z : 550,10 (M+H) $^+$.

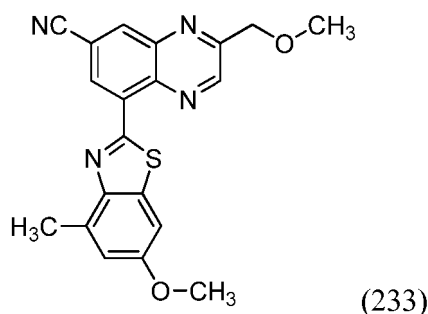
- 25 Ejemplos 232 y 233 Los Ejemplos 232 y 233 se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos en el Ejemplo 231 anterior.

- 30 EJEMPLO 232 N-(2-((2-(7-ciano-2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida



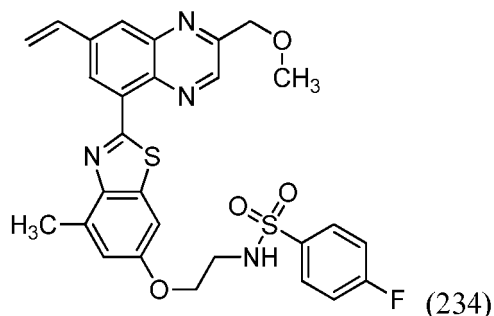
- 35 El Ejemplo 232 se preparó a partir del Ejemplo 200. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,24 (s, 1H), 9,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,8; 5,2 Hz, 3H), 7,44 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,05 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,23 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 2,074 min, MS (ESI) m/z : 564,15 (M+H) $^+$.

- 40 EJEMPLO 233 8-(6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)quinoxalin-6-carbonitrilo



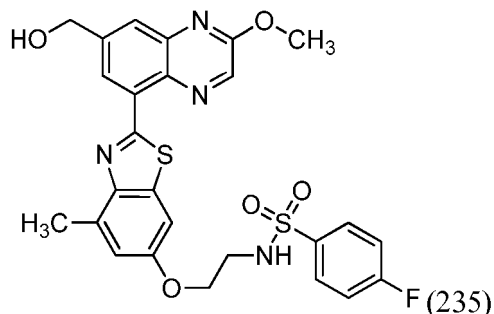
El Ejemplo 233 se preparó a partir del Ejemplo 201. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,28 (s, 1H), 9,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 2,6; 0,9 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LC-MS: método J, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z : 377,1 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 234 4-fluoro-N-((2-((2-(metoximetil)-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida

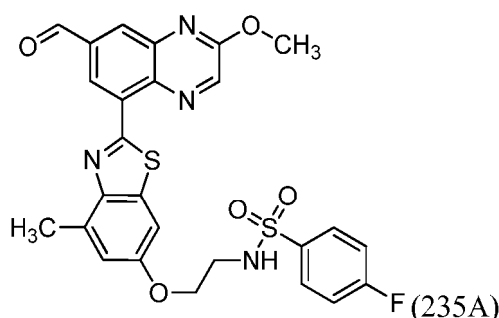


A un vial cargado con una barra de agitación se le añadieron el Ejemplo 200 (40 mg, 0,070 mmol), vinil trifluoroborato potásico (18,70 mg, 0,140 mmol), Cs_2CO_3 (68,2 mg, 0,209 mmol), (S)-BINAP (17,39 mg, 0,028 mmol) y PdOAc_2 (3,13 mg, 0,014 mmol). Se añadió DMF (1 ml). Después de desgasificar burbujando N_2 durante 10 minutos, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con la adición de 10 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Después de la separación, la fase orgánica se pasó a través de Na_2SO_4 y se concentró en un evaporador rotatorio. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa con condición D y se secó por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 234 (10,6 mg, 0,018 mmol, 25,5 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 9,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,8; 5,2 Hz, 2H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 17,6; 11,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,23 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,22 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 2,203 min, MS (ESI) m/z : 565,15 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 235 4-fluoro-N-((2-((2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida



Intermedio 235A: 4-fluoro-N-((2-((2-(7-formil-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida

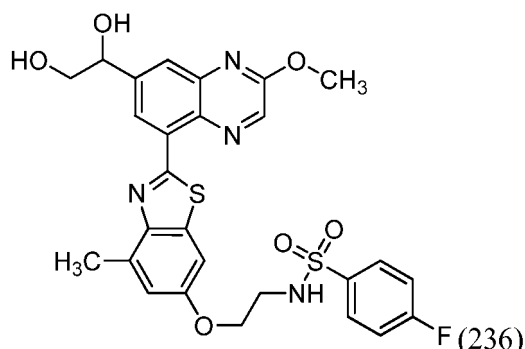


Se añadió peryodato sódico (0,424 g, 1,983 mmol) a una solución del Ejemplo 229 (0,364 g, 0,661 mmol) y óxido de osmio (VIII) (0,084 ml, 0,013 mmol) en THF (10 ml) y agua (3 ml). Después de 6 h, se añadieron 20 ml de agua y 30 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de tiosulfato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 235A (0,319 g, 0,576 mmol, rendimiento del 87,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método J, TR = 1,30 min, MS (ESI) m/z : 553,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 235:

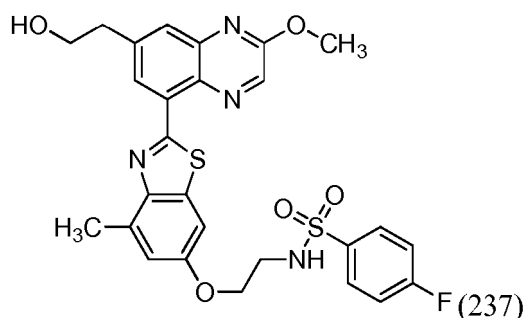
El Intermedio 235A (16 mg, 0,029 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml)/MeOH (1 ml) y se trató con NaBH₄ (2,191 mg, 0,058 mmol) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron unas gotas de NH₄Cl saturado (ac.) para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con la adición de 15 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró y el disolvente se eliminó para dar el producto en bruto. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa con la condición C y se secó por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 235 (6,3 mg, 0,011 mmol, 39 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,03 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,94-7,87 (m, 3H), 7,46-7,39 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 5,61 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,05 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,22 (c, J = 5,4 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 2,046 min, MS (ESI) m/z : 555,15 (M+H)⁺.

EJEMPLO 236 N-((2-(7-(1,2-dihidroxi)etil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida



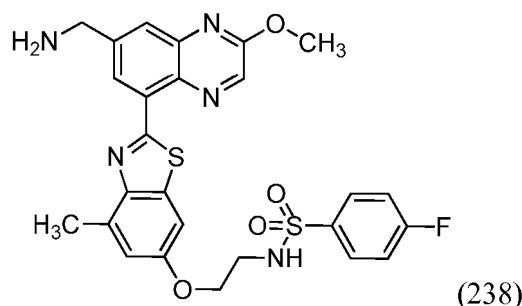
El Ejemplo 229 (7 mg, 0,013 mmol) se suspendió en acetona (1 ml)/agua (0,3 ml). Se añadió *N*-óxido de 4-metilmorfolina (1,787 mg, 0,015 mmol), seguido de OsO₄ (1,616 µl, 0,254 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en 5 ml de EtOAc y se lavó con 5 ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa con la condición D y se secó por evaporación centrífuga para proporcionar el Ejemplo 236 (3,9 mg, 0,0064 mmol, 50 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 3H), 6,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,87 (s a, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,05 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,69-3,56 (m, 2H), 3,22 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 1,833 min, MS (ESI) m/z : 585,20 (M+H)⁺.

EJEMPLO 237 4-fluoro-N-((2-(7-(2-hidroxi)etil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida

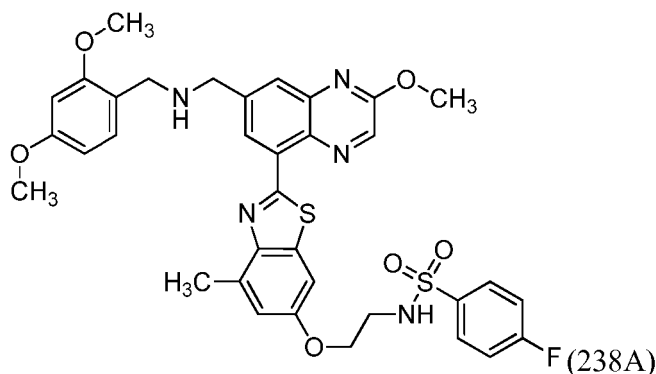


A una solución del Ejemplo 229 (20 mg, 0,036 mmol) en THF (1 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C se le añadió lentamente BH₃·THF (0,036 ml, 0,036 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió NaOH (2,91 mg, 0,073 mmol) en EtOH/H₂O (2:1, 0,6 ml), seguido de H₂O₂ (0,011 ml, 0,109 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Al día siguiente, se añadió una pequeña cantidad de NH₄Cl saturado (ac.) para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con la adición de 15 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se pasó a través de Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con el método B y se secó en un liofilizador para dar el Ejemplo 237 (1,32 mg, 0,002 mmol, 5,9 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,95-7,86 (m, 3H), 7,48-7,40 (m, 3H), 6,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,77 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,06 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,23 (s a, 2H), 3,07 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H); LC-MS: método J, TR = 0,83 min, MS (ESI) m/z: 569,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 238 N-(2-((2-(7-(aminometil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida



Intermedio 238A: N-(2-((2-(7-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida



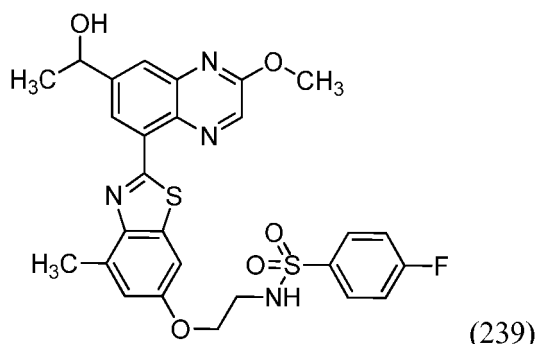
El Intermedio 235A (110 mg, 0,199 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se mezcló con (2,4-dimetoxifenil)metanamina (133 mg, 0,796 mmol). Se añadió ácido acético (0,114 ml, 1,991 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (93 mg, 0,438 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción, se diluyó con la adición de 30 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) y salmuera y se concentró en un evaporador rotatorio para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (24 g, EtOAc al 30-100 %/Hexano en 20 minutos) para dar el compuesto del título (79 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 46,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,1, 5,1 Hz, 2H), 7,23-7,17 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,49-6,44 (m, 2H), 4,96 (s a, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,12-4,05 (m, 5H), 3,87-3,83 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 3,44 (s

a, 2H), 2,83 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z : 704,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 238:

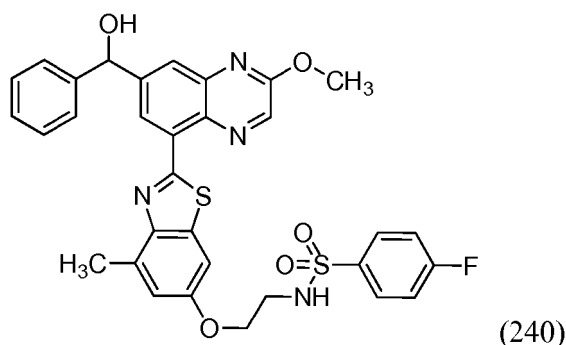
- 5 El Intermedio 238A (76 mg, 0,108 mmol) se disolvió en DCM (1 ml) y se trató con TFA (1 ml, 12,98 mmol) a temperatura ambiente durante 18 h. No se mostró producto en la LCMS. Después, la mezcla se transfirió a un vial para microondas y se irradió a 100 °C durante 2 h. Después, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio, el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM/MeOH y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. condición D y se secó por evaporación centrífuga para proporcionar el Ejemplo 238 (24 mg, 0,043 mmol, 40 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 3H), 6,86 (s a, 1H), 4,09 (s a, 3H), 4,06 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,23 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,52 (s a, 3H); LC-MS: método L, TR = 1,617 min, MS (ESI) m/z : 554,20 (M+H)⁺.

15 EJEMPLO 239 4-fluoro-N-(2-((2-(7-(1-hidroxietil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida



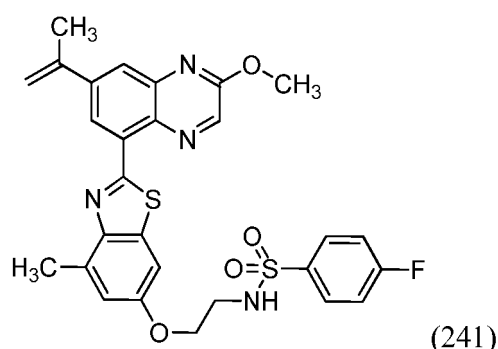
- 20 El Intermedio 235A (15 mg, 0,027 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se trató con CH₃MgBr en éter (0,018 ml, 0,054 mmol) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente lentamente y se añadió una pequeña cantidad de NH₄Cl (sat., ac.) para interrumpir la reacción. Se añadieron 10 ml de EtOAc y 5 ml de agua para diluir la mezcla de reacción. Después de la separación, la fase orgánica se pasó a través de Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa y se secó por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 239 (1,6 mg, 0,0027 mmol, 10 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,94-7,87 (m, 3H), 7,46-7,41 (m, 3H), 6,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,05 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H); LC-MS: método K, TR = 2,119 min, MS (ESI) m/z : 569,2 (M+H)⁺.

30 EJEMPLO 240 4-fluoro-N-(2-((2-(7-(hidroxifenil)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida



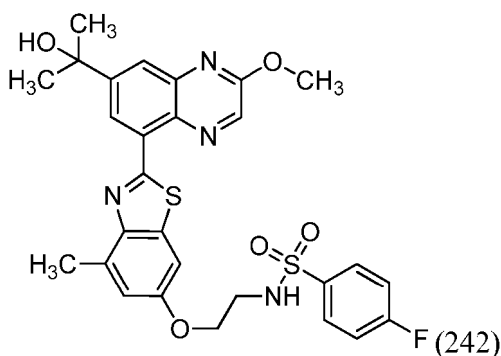
- 35 El Ejemplo 240 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 239. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,08 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,51 (d, J = 3,6 Hz, 1H); LC-MS: método L, TR = 2,380 min, MS (ESI) m/z : 631,2 (M+H)⁺.

40 EJEMPLO 241 4-fluoro-N-(2-((2-(2-metoxi-7-(prop-1-en-2-il)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida

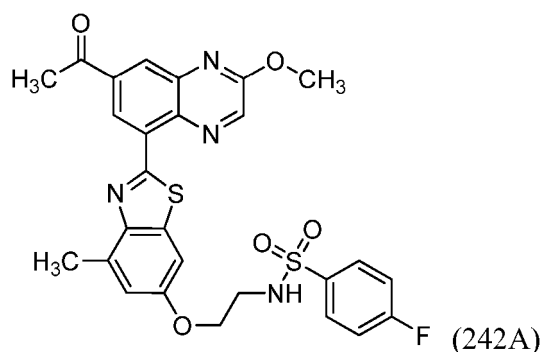


El Ejemplo 199 (42,5 mg, 0,076 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1,5 ml) y se mezcló con 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (25,6 mg, 0,152 mmol). Se añadió Na_2CO_3 (1 ml, 2,000 mmol), seguido de aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,21 mg, 7,60 μmol). La mezcla se agitó en un microondas a 120 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con la adición de 15 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Después de la separación, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente en un evaporador rotatorio dio el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de sílice de 4 g, gradiente de EtOAc al 0-50 %/Hexano) para dar el Ejemplo 241 (22 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 46,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00-7,90 (m, 3H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,03 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,09 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,44 (c, J = 5,5 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); LC-MS: método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z : 565,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 242 4-fluoro-N-(2-((2-(7-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)benzenosulfonamida



Intermedio 242A: N-(2-((2-(7-acetil-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobenzenosulfonamida

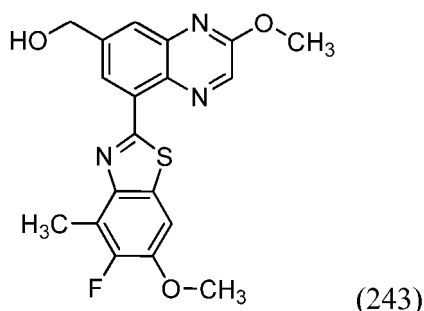


Se añadió peryodato sódico (22,73 mg, 0,106 mmol) a una solución del Ejemplo 241 (20 mg, 0,035 mmol), y tetróxido de osmio (5,56 μl , 0,708 μmol) en THF (1 ml) y agua (0,3 ml) y se agitó durante 6 h. Se añadieron 10 ml de agua y 20 ml de EtOAc. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml) y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de tiosulfato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 242A (20,07 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 100 %) como producto. LC-MS: método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z : 566,8 (M+H)⁺.

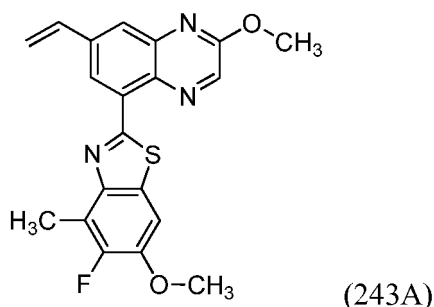
Ejemplo 242:

El Intermedio 242A (20 mg, 0,035 mmol) se disolvió en THF (2 ml) en atmósfera de N₂ y se enfrió a -78 °C. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente CH₃MgBr (0,047 ml, 0,141 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente lentamente y se añadió una pequeña cantidad de NH₄Cl (ac. saturado) para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con la adición de 10 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Después de la separación, la fase orgánica se concentró, se purificó por LC/MS preparativa con condición D y se secó por evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 242 (2,4 mg, 0,0038 mmol, 11 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,06 (s a, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 6,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,04 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,60 (s, 6H); LC-MS: método L, TR = 2,183 min, MS (ESI) m/z: 583,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 243 (8-(5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol

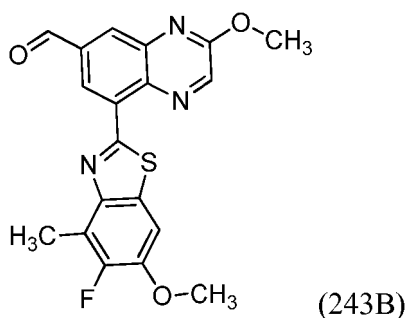


Intermedio 243A: 5-fluoro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol



El Intermedio 243A se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 234. LC-MS; método J, TR = 1,05 min, MS (ESI) m/z; 382,1 (M+H)⁺.

Intermedio 243B: 8-(5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-carbaldehído



El Intermedio 243B se preparó siguiendo el procedimiento del Intermedio 235A. LC-MS; método J, TR = 0,86 min, MS (ESI) m/z; 384,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 243:

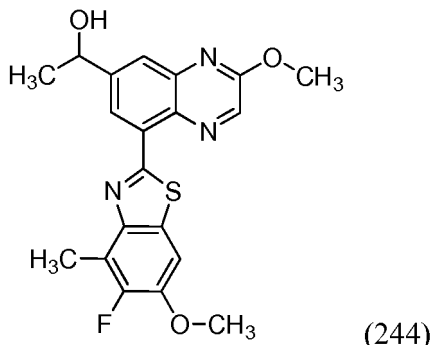
El Ejemplo 243 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 235. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,81 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,01 (s a, 1H); LC-MS; método L, TR = 2,059 min, MS (ESI) m/z; 386,15 (M+H)⁺.

Ejemplos 244 a 246

Los Ejemplos 244 a 246 se prepararon siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 239.

EJEMPLO 244 1-(8-(5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)etanol

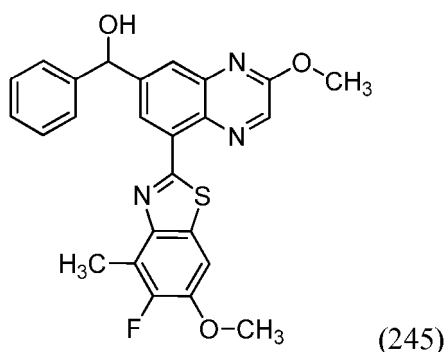
5



^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,61 (s a, 1H), 5,06 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,69 (s a, 3H), 1,49 (d, J = 5,8 Hz, 3H); LC-MS: método L, TR = 2,234 min, MS (ESI) m/z : 400,15 (M+H) $^+$.

10

EJEMPLO 245 (8-(5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il) (fenil)metanol

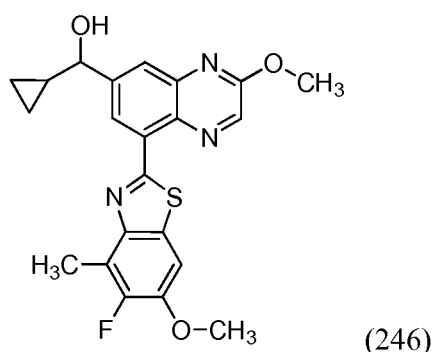


15

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,35 (s a, 1H), 6,06 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 2,428 min, MS (ESI) m/z : 462,20 (M+H) $^+$.

20

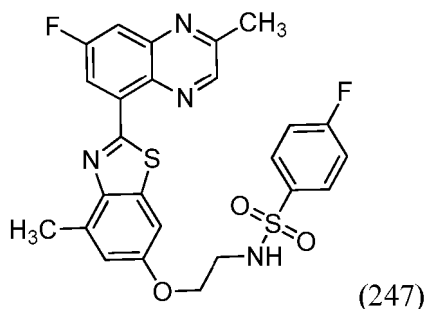
EJEMPLO 246 Ciclopropil(8-(5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol



25

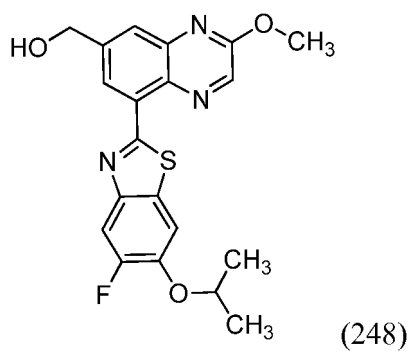
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,62 (s a, 1H), 4,31 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,69 (s a, 3H), 1,28-1,11 (m, 1H), 0,59-0,43 (m, 4H); LC-MS: método L, TR = 2,324 min, MS (ESI) m/z : 426,15 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 247 4-fluoro-N-(2-((2-(7-fluoro-2-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida



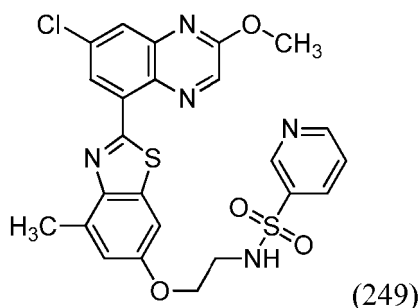
El Ejemplo 247 fue un producto secundario aislado a partir de la síntesis del Ejemplo 207. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,86 (s, 1H), 8,80 (dd, J = 9,8; 3,0 Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,73 (dd, J = 8,5; 3,0 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 4,11 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,45 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,82 (s, 3H); LC-MS: método J, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z : 527,1 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 248 (8-(5-fluoro-6-isopropoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol

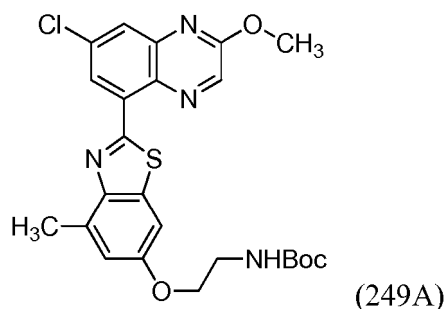


El Ejemplo 248 se preparó a partir de Intermedio I-35 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 199. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,92 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,80 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,72 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H); LC-MS: método L, TR = 2,16 min, MS (ESI) m/z : 399,95 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 249 N-(2-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)piridin-3-sulfonamida



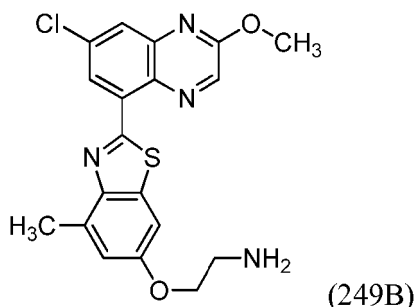
Intermedio 249A: (2-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo



El Intermedio 249A se preparó a partir del Intermedio I-28 y el Intermedio I-5D siguiendo el procedimiento descrito en

el Ejemplo 199. LC-MS: método J, TR = 1,28 min, MS (ESI) m/z : 501,1 (M+H)⁺.

Intermedio 249B: 2-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanamina, sal TFA

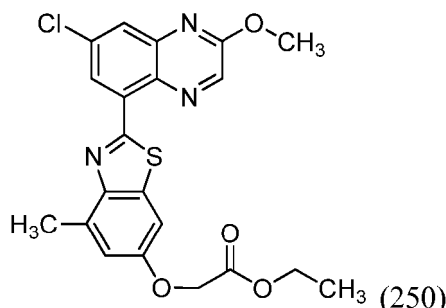


El Intermedio 249A (237 mg, 0,473 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con TFA (1 ml, 12,98 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de 1 hora, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se coevaporó con DCM (3 x). El residuo se secó al vacío y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z : 400,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 249:

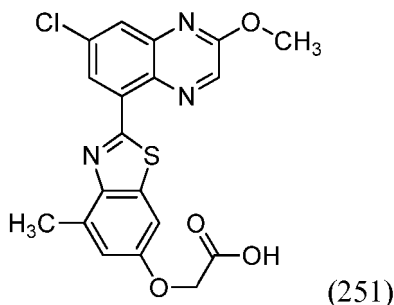
El Intermedio 249B (20 mg, 0,050 mmol) se suspendió en DCM (4 ml). Se añadió clorhidrato de cloruro de piridin-3-sulfonilo (16,02 mg, 0,075 mmol), seguido de DIEA (0,035 ml, 0,200 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó y el material en bruto se purificó por LC/MS preparativa con condición C para producir el Ejemplo 249 (3,5 mg, 0,0064, 13 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 4,8; 1,2 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,22 (dt, J = 8,3; 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,8; 4,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,06 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,70 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 2,554 min, MS (ESI) m/z : 542,15 (M+H)⁺.

EJEMPLO 250 2-((2-(7-Cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de etilo



El Ejemplo 250 se preparó a partir de Intermedio I-28 y el Intermedio I-39 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 199. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 2,4; 0,9 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,31 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS: método L, TR = 2,834 min, MS (ESI) m/z : 444,10 (M+H)⁺.

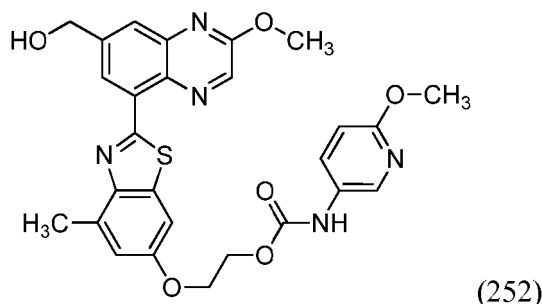
EJEMPLO 251 ácido 2-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acético



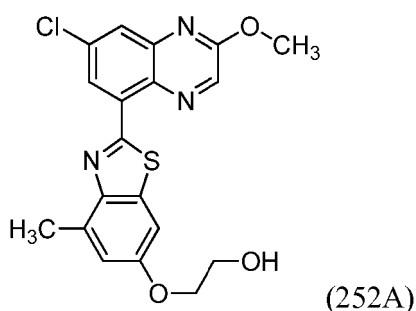
El Ejemplo 251 fue otro producto aislado durante la purificación de 250. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,81 (d, J

= 2,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,85 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 2,398 min, MS (ESI) m/z : 416,05 (M+H)⁺.

EJEMPLO 252 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de 2-((2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo

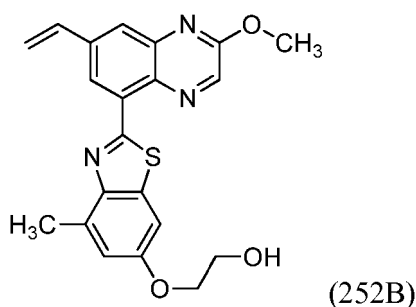


Intermedio 252A: 2-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol



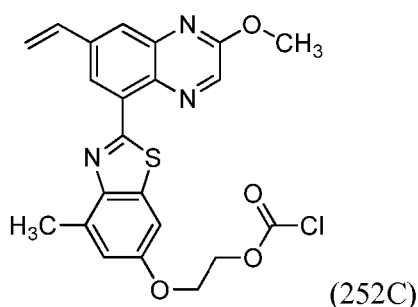
El Ejemplo 250 (230 mg, 0,518 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se trató con LiBH₄ (16,93 mg, 0,777 mmol) a temperatura ambiente durante 18 h. A la mañana siguiente, se añadió una pequeña cantidad de NH₄Cl saturado (ac.) para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con la adición de 50 ml de EtOAc y 20 ml de agua. Después de agitar y separar, se usaron 30 ml de EtOAc para extraer la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 252A, que se usó sin purificación. LC-MS: método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z : 402,1 (M+H)⁺.

Intermedio 252B: 2-((2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol



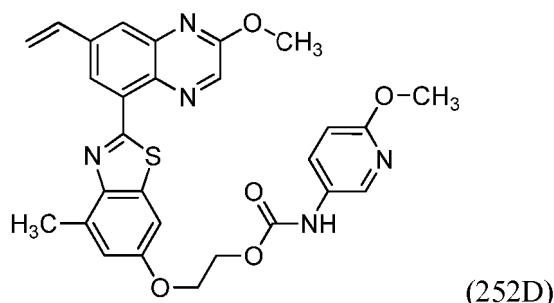
El Intermedio 252B se preparó a partir de Intermedio 252A siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 229. LC-MS: método J, TR = 0,81 min, MS (ESI) m/z : 394,1 (M+H)⁺.

Intermedio 252C: carbonocloridato de 2-((2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo



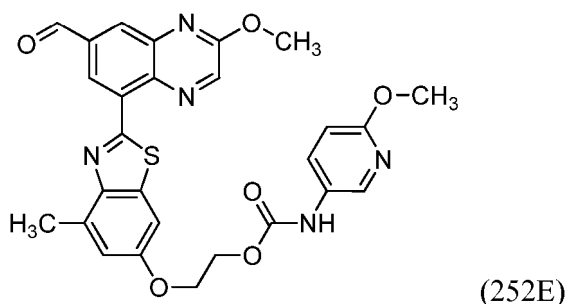
Se añadió gota a gota fosgeno en tolueno (0,922 ml, 1,398 mmol) al Intermedio 252B (110 mg, 0,280 mmol) disuelto en THF anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación. *LC-MS*: método J, TR = 1,10 min, MS (ESI) *m/z*: 456,1 (M+H)⁺.

Intermedio 252D: (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo



El Intermedio 252C (30 mg, 0,066 mmol) se mezcló con DIEA (0,046 ml, 0,263 mmol) en DCM (1 ml) y se añadió 6-metoxipiridin-3-amina (24,51 mg, 0,197 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Al día siguiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de sílice de 12 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/Hexano) y el producto se purificó de nuevo por HPLC preparativa con el método B y se secó en un liofilizador para dar el Intermedio 252D (5,6 mg, 10,30 μmol, rendimiento del 15,66 %) en forma de un sólido de color amarillo. *LC-MS*: método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) *m/z*: 544,1 (M+H)⁺.

Intermedio 252E: (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de 2-((2-(7-formil-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo

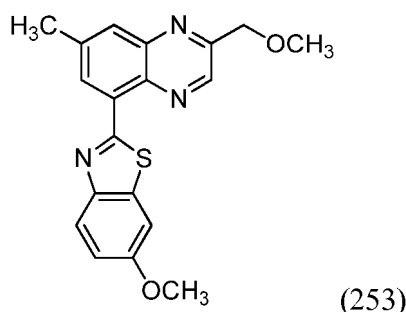


El Intermedio 252E se preparó a partir de Intermedio 252D siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 235A. *LC-MS*: método H, TR = 1,11 min, MS (ESI) *m/z*: 545,8 (M+H)⁺.

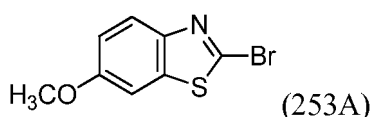
Ejemplo 252:

El Ejemplo 252 se preparó a partir de Intermedio 252E siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 235. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,91 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,61 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,54-4,41 (m, 2H), 4,40-4,27 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,75 (s, 3H); *LC-MS*: método L, TR = 1,955 min, MS (ESI) *m/z*: 548,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 253 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



Intermedio 253A: 2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol



5

A una solución de color negro de bromuro de cobre (II) (149 mg, 0,666 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió nitrito de t-butilo (0,095 ml, 0,721 mmol) a temperatura ambiente seguido de 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (100 mg, 0,555 mmol). Inmediatamente después de la adición de benzotiazol, se observaron burbujeo y una leve exotermia. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 M, NaHCO₃ saturado y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color rojizo-pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (EtOAc al 0-15 %/Hex durante 20 min, cartucho de gel de sílice de 12 g, Producto al 5 %). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 253A (84 mg, 0,344 mmol, rendimiento del 62,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: Método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) m/z: 244,0, 246,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28 (1H bajo CDCl₃), 7,09 (dd, J = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H)

15

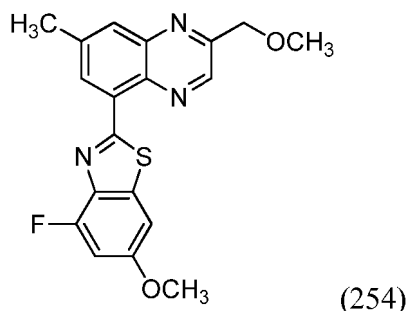
Ejemplo 253:

El Intermedio I-2 (19,2 mg, 0,061 mmol) y el Intermedio 253A (15,78 mg, 0,065 mmol) se solvataron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,82 mg, 3,45 μmol) y la solución se desgasificó rociando con argón durante 10 min. Después, se añadió carbonato sódico (9,14 mg, 0,086 mmol), seguido de agua (0,100 ml), y la solución se desgasificó adicionalmente durante 5 min más. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. La solución en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 40-80 % durante 20 minutos) para producir el Ejemplo 253 (6,7 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 43,8 %). LC-MS: Método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z: 353,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28 (1H bajo CDCl₃), 7,09 (dd, J = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

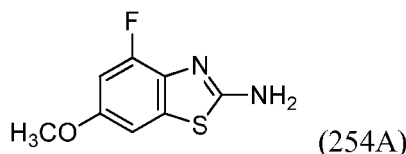
25

EJEMPLO 254 4-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol

30



Intermedio 254A: 4-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina

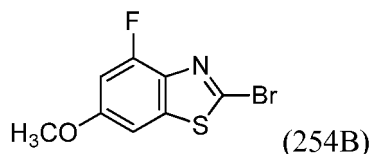


35

A una solución de 2-fluoro-4-metoxianilina (150 mg, 1,063 mmol) en acetonitrilo (5,314 ml) se le añadió tiocianato de amonio (121 mg, 1,594 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min hasta que se solvató completamente. Después, se añadió tribromuro de benciltrimetilamonio (414 mg, 1,063 mmol) a temperatura ambiente

causando que la solución tomara un color amarillo brillante con precipitación de sólidos. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que el análisis por LCMS indicó que la conversión se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por ISCO (DCM al 0-10 %/MeOH durante 20 min usando un cartucho de gel de sílice de 24 g) para dar el Intermedio 254A (101 mg, 0,510 mmol, rendimiento del 47,9 %). LC-MS: Método H, TR = 0,77 min, MS (ESI) m/z : 199,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 12,4; 2,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,33-3,28 (m, 2H).

10 Intermedio 254B: 4-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina

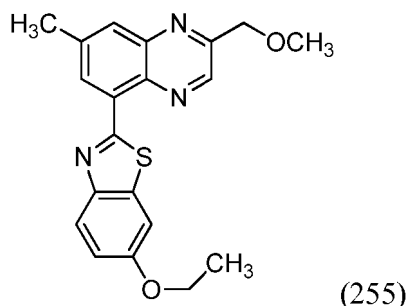


15 A una solución de color verde oscuro de bromuro de cobre (II) (125 mg, 0,560 mmol) y el Intermedio 254A (101 mg, 0,510 mmol) solvatado en acetonitrilo (1 ml) y THF (2 ml) se le añadió nitrito de *t*-butilo (0,088 ml, 0,662 mmol). Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 M seguido de salmuera. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (EtOAc al 0-10 %/Hex durante 20 min, cartucho de gel de sílice de 24 g-producto al 5 %) para proporcionar el Intermedio 254B (63 mg, 0,240 mmol, rendimiento del 47,2 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z : 262,0, 264,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,05 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 11,6; 2,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

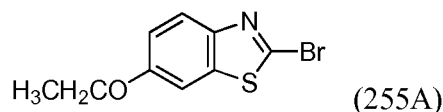
Ejemplo 254:

25 El Intermedio I-2 (19,2 mg, 0,061 mmol) y el Intermedio 254B (14,68 mg, 0,056 mmol) se solvataron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,82 mg, 3,45 μmol) y la solución se desgasificó burbujeando argón durante 10 min. Después, se añadió carbonato sódico (2,0 M en H₂O) (100 μl, 0,200 mmol) y la solución se desgasificó adicionalmente durante 5 min más. El vial para microondas se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con Et₂O y se lavó con agua seguido de salmuera. La fase orgánica se concentró y se purificó por ISCO (24 g, EtOAc al 0-50 %/Hex, 18 min - MP recuperado al 10 %, Producto al 20 %). El Ejemplo 254 (2,2 mg, 5,78 μmol, rendimiento del 13,40 %) se aisló en forma de un sólido de color amarillo brillante. LC-MS: Método H, TR = 1,37 min, MS (ESI) m/z : 370,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,09 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H bajo CDCl₃), 6,88 (dd, J = 11,8; 2,3 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

35 EJEMPLO 255 6-etoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



40 Intermedio 255A: 2-bromo-6-etoxibenzo[d]tiazol



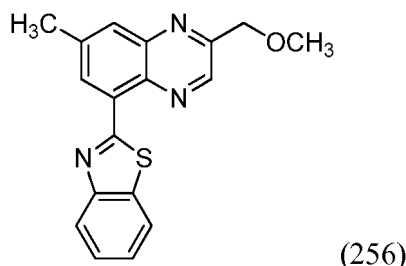
45 A una solución de bromuro de cobre (II) (138 mg, 0,618 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió nitrito de *t*-butilo (0,088 ml, 0,669 mmol) a temperatura ambiente seguido de 6-etoxibenzo[d]tiazol-2-amina (100 mg, 0,515 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 M seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por ISCO (24 g, EtOAc al 0-15 %/Hex). El Ejemplo 255A (62 mg, 0,240 mmol, rendimiento del 46,7 %) se aisló en forma de un sólido de color pardo claro. LC-MS: Método H, TR = 1,19 min, MS

(ESI) m/z : 258,2, 260,2 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,9; 2,3 Hz, 1H), 4,09 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 255:

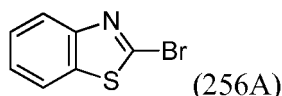
5 El Intermedio I-2 (19,2 mg, 0,061 mmol) y el Intermedio 255A (16,69 mg, 0,065 mmol) se solvataron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,82 mg, 3,45 μ mol) y la solución se desgasificó burbujeando argón durante 10 min. Después, se añadió carbonato sódico (2,0 M en H₂O) (100 μ l, 0,200 mmol) y la solución se desgasificó adicionalmente durante 5 min más. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min en el microondas. La solución en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 50-90 % durante 10 minutos) para producir el Ejemplo 255 (5,4 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 34,3 %). LC-MS: Método H, TR = 1,38 min, MS (ESI) m/z : 366,2 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28 (1H bajo CDCl₃), 7,09 (dd, J = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

15 EJEMPLO 256 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



Intermedio 256A: 2-bromo-6-etoxibenzo[d]tiazol

20

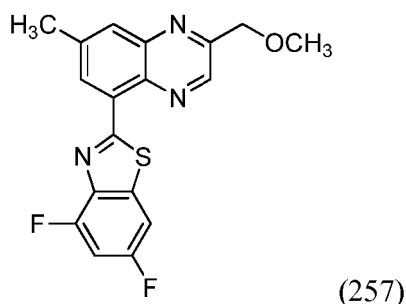


A una solución de bromuro de cobre (II) (134 mg, 0,600 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió benzo[d]tiazol-2-amina (100 mg, 0,666 mmol) a temperatura ambiente. Después, se añadió nitrito de *t*-butilo (0,106 ml, 0,800 mmol). Se observó burbujeo inmediatamente. Después de 30 min, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 M seguido de salmuera. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (EtOAc al 0-5 %/Hex durante 20 min, cartucho de gel de sílice de 24 g - producto al 2,5 %) para proporcionar el Intermedio 256A (80 mg, 0,374 mmol, rendimiento del 56,1 %) en forma de un aceite de color rosa. LC-MS: Método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) m/z : 214,0, 216,0 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 256:

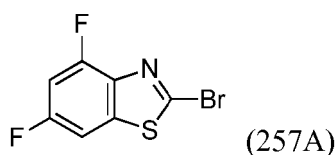
35 El Intermedio I-2 (19,2 mg, 0,061 mmol) y el Intermedio 256A (10,0 mg, 0,047 mmol) se solvataron en DMF (1 ml). se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,05 mg, 3,74 μ mol) y la solución se desgasificó burbujeando argón durante 10 min. Después, se añadió carbonato sódico (2,0 M en H₂O) (100 μ l, 0,200 mmol) y la solución se desgasificó adicionalmente durante 5 min más. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. La solución en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 45-90 % durante 10 minutos) para producir 256 (3,2 mg, 0,008 mmol, rendimiento del 34,3 %). LC-MS: Método H, TR = 1,37 min, MS (ESI) m/z : 322,0 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

EJEMPLO 257 4,6-difluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



45

Intermedio 257A: 2-bromo-4,6-difluorobenzo[d]tiazol

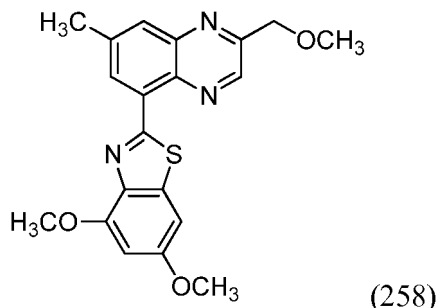


A una solución de color negro de bromuro de cobre (II) (144 mg, 0,645 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió nitrato de t-butilo (0,092 ml, 0,698 mmol) seguido de 4,6-difluorobenzo[d]tiazol-2-amina (100 mg, 0,537 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 40 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 M seguido de salmuera. El material en bruto se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-15 %/Hex durante 18 min, cartucho de gel de sílice de 12 g). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 257A (126 mg, 0,504 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z: Ninguno (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 9,6, 2,2 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (CLOROFORMO-d) δ -85,7, -91,7

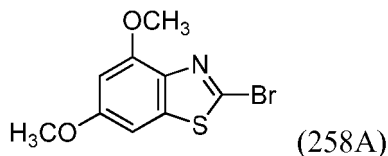
Ejemplo 257:

El Intermedio I-2 (15,1 mg, 0,048 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,61 mg, 3,20 μmol) y el Intermedio 257A (10 mg, 0,040 mmol) se solvataron en DMF (1 ml). Se añadió carbonato sódico (2,0 M en H₂O) (100 μl, 0,200 mmol) y la solución se desgasificó con argón durante 10 min. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. La solución en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 45-85 % durante 10 minutos) para producir el Ejemplo 257 (8,3 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 52,3 %). LC-MS: Método H, TR = 1,41 min, MS (ESI) m/z: 358,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,51 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

EJEMPLO 258 4,6-dimetoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



Intermedio 258A: 2-bromo-4,6-dimetoxibenzo[d]tiazol



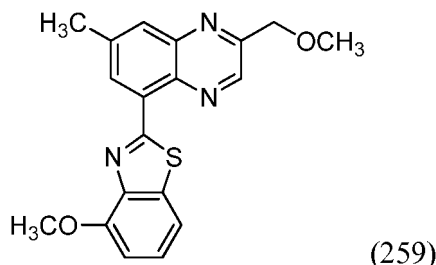
A una solución de bromuro de cobre (II) (127 mg, 0,571 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió 4,6-dimetoxibenzo[d]tiazol-2-amina (100 mg, 0,476 mmol) a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota nitrato de t-butilo (0,082 ml, 0,618 mmol) a temperatura ambiente causando un burbujeo inmediato. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 M. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (EtOAc al 0-30 %/Hex durante 35 min, cartucho de gel de sílice de 12 g). Intermedio 258A (56 mg, 0,204 mmol, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z: 274,0, 276,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 258:

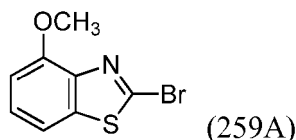
El Intermedio I-2 (13,8 mg, 0,044 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,38 mg, 2,92 μmol) y el Intermedio 258A (10 mg, 0,036 mmol) se solvataron en DMF (1 ml). Se añadió carbonato sódico (2,0 M en H₂O) (100 μl, 0,200 mmol) y la

solución se desgasificó con argón durante 10 min. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. La solución en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 45-85 % durante 10 minutos) para producir el Ejemplo 258 (6,4 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 41,9 %). *LC-MS*: Método H, TR = 1,29 min, MS (ESI) *m/z*: 382,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

EJEMPLO 259 4-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



Intermedio 259A: 2-bromo-4-metoxibenzo[d]tiazol

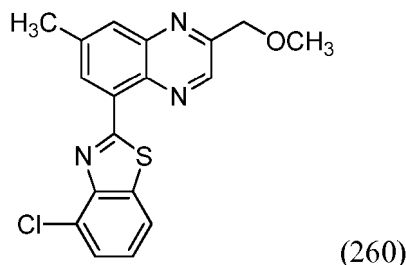


Se solvataron bromuro de cobre (II) (112 mg, 0,499 mmol) y 4-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (100 mg, 0,555 mmol) en acetonitrilo (1 ml). Se añadió nitrito de *t*-butilo (0,081 ml, 0,610 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 M seguido de salmuera. El material en bruto se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (EtOAc al 0-10 %/Hex durante 20 min, cartucho de gel de sílice de 24 g) para proporcionar el Intermedio 259A (68 mg, 0,279 mmol, rendimiento del 50,2 %). *LC-MS*: Método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) *m/z*: 242,0. 244,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,39-7,36 (m, 2H), 6,92 (dd, *J* = 6,2; 2,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H).

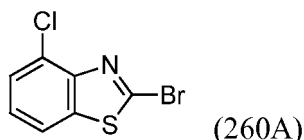
Ejemplo 259:

El Intermedio I-2 (15,4 mg, 0,049 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,68 mg, 3,28 μmol) y el Intermedio 259A (10 mg, 0,041 mmol) se solvataron en DMF (1 ml). Se añadió carbonato sódico (2,0 M en H₂O) (100 μl, 0,200 mmol) y la solución se desgasificó con argón durante 10 min. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. La solución en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 45-85 % durante 10 minutos) para producir el Ejemplo 259 (4,1 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 28,5 %). *LC-MS*: Método H, TR = 1,30 min, MS (ESI) *m/z*: 352,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

EJEMPLO 260 4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



Intermedio 260A: 2-bromo-4-clorobenzo[d]tiazol



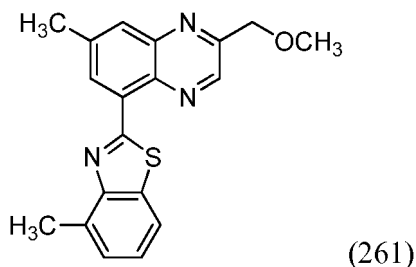
Se solvataron bromuro de cobre (II) (134 mg, 0,600 mmol) y 4-clorobenzo[d]tiazol-2-amina (100 mg, 0,542 mmol) en

acetonitrilo (1 ml) y THF (1 ml). Después, se añadió nitrito de *t*-butilo (0,086 ml, 0,650 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 M seguido de salmuera. El material en bruto se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (EtOAc al 0-5 %/Hex durante 20 min, cartucho de gel de sílice de 24 g, producto al 2,5 %) para proporcionar el Intermedio 260A (88 mg, 0,279 mmol, rendimiento del 65,4 %). *LC-MS*: Método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) *m/z*: 248,0, 250,0, 252,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,72 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H).

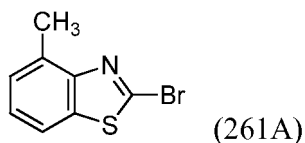
Ejemplo 260:

- 10 El Intermedio I-2 (15,1 mg, 0,048 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,63 mg, 3,22 μmol) y el Intermedio 260A (10 mg, 0,040 mmol) se solvataron en DMF (1 ml). Se añadió carbonato sódico (2,0 M en H₂O) (100 μl, 0,200 mmol) y la solución se desgasificó con argón durante 10 min. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. La solución en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 45-85 % durante 10 minutos) para producir el Ejemplo 260 (4,6 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 30,5 %). *LC-MS*: Método H, TR = 1,44 min, MS (ESI) *m/z*: 356,0, 358,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

EJEMPLO 261 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol



Intermedio 261A: 2-bromo-4-metilbenzo[d]tiazol

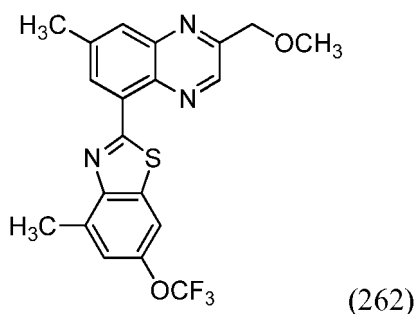


- 25 Se solvataron bromuro de cobre (II) (122 mg, 0,546 mmol) y 2-bromo-4-metilbenzo[d]tiazol (100 mg, 0,609 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y THF (1 ml). Después, se añadió nitrito de *t*-butilo (0,096 ml, 0,728 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 M seguido de salmuera. El material en bruto se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (EtOAc al 0-5 %/Hex durante 20 min, cartucho de gel de sílice de 24 g, producto al 2,5 %) para proporcionar el Intermedio 261A (88 mg, 0,386 mmol, rendimiento del 63,6 %). *LC-MS*: Método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) *m/z*: 227,9, 229,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,64 (dt, *J* = 7,7, 0,8 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 2,72 (s, 3H).

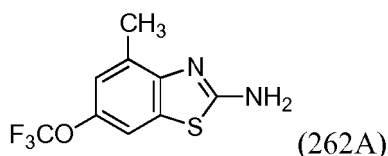
Ejemplo 261:

- 35 El Intermedio I-2 (16,7 mg, 0,053 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,53 mg, 3,10 μmol) y el Intermedio 261A (10 mg, 0,044 mmol) se solvataron en DMF (1 ml). Se añadió carbonato sódico (2,0 M en H₂O) (100 μl, 0,200 mmol) y la solución se desgasificó con argón durante 10 min. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. La solución en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 55-85 % durante 10 minutos) para producir el Ejemplo 261 (4,5 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 29,1 %). *LC-MS*: Método H, TR = 1,52 min, MS (ESI) *m/z*: 336,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

EJEMPLO 262 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol

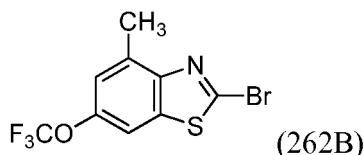


Intermedio 262A: 4-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-amina



A una solución de 2-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (150 mg, 0,785 mmol) en acetonitrilo (3,924 ml) se le añadió tiocianato de amonio (90 mg, 1,177 mmol) seguido de tribromuro de benciltrimetilamonio (306 mg, 0,785 mmol) causando que la mezcla de reacción se convirtiera en una suspensión heterogénea de color amarillo brillante. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de 13 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera. La fase orgánica de color amarillo brillante se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto resultante se purificó por ISCO (Columna de 24 g, EtOAc al 0-70 %/Hex, 18 min. Producto al 37 %) para dar el Intermedio 262A (112 mg, 0,451 mmol, rendimiento del 57,5 %) en forma de un polvo de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 1,03 min, MS (ESI) m/z: 249,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,32 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,24 (s a, 2H), 2,57 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -58,12 (s, 1F).

Intermedio 262B: 2-bromo-4-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol



Se solvataron bromuro de cobre (II) (100 mg, 0,479 mmol) y el Intermedio 262A (108 mg, 0,435 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Después, se añadió nitrito de t-butilo (0,075 ml, 0,566 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 M seguido de salmuera. El material en bruto se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (EtOAc al 0-5 %/Hex durante 20 min, cartucho de gel de sílice de 24 g, producto al 2,5 %) para proporcionar el Intermedio 262B (124 mg, 0,386 mmol, rendimiento del 91 %). LC-MS: Método H, TR = 1,42 min, MS (ESI) m/z: 312,0, 314,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,51 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 2,73 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -57,93 (s, 1F).

Ejemplo 262:

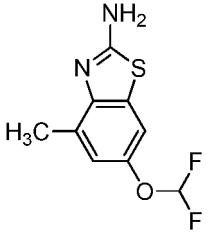
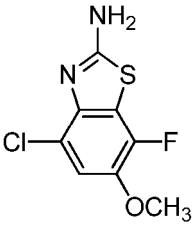
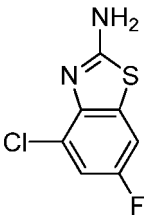
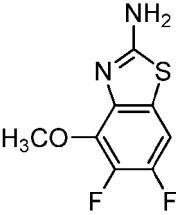
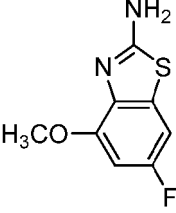
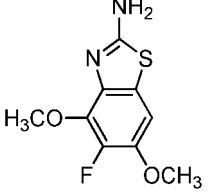
El Intermedio I-2 (15,7 mg, 0,050 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,72 mg, 3,33 μmol) y el Intermedio 262B (13 mg, 0,042 mmol) se solvataron en DMF (1 ml). Se añadió carbonato sódico (2,0 M en H₂O) (100 μl, 0,200 mmol) y la solución se degasificó con argón durante 10 min. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. La solución en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 55-100 % durante 20 minutos) para producir el Ejemplo 262 (5,9 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 33,4 %). LC-MS: Método H, TR = 1,56 min, MS (ESI) m/z: 420,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, METANOL-d₄) δ 9,10 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

Preparación de 2-Aminobenzotiazoles

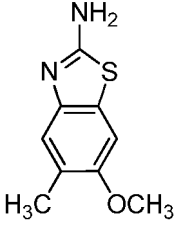
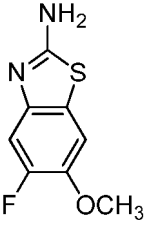
Los siguientes 2-aminobenzotiazoles se fabricaron de acuerdo con el siguiente procedimiento general, que es análogo a los ejemplos descritos anteriormente:

La anilina apropiadamente sustituida (1,0 equiv.) se solvató en acetonitrilo (0,2 M). A esta mezcla se le añadió tiocianato de amonio (1,3 equiv.) seguido de tribromuro de benciltrimetilamonio (1,0 equiv.). Después de dejarse en agitación a temperatura ambiente durante la cantidad de tiempo designada, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂

y se lavó con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró antes de purificarse por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el material deseado.

Intermedio	Estructura	Tiempo	Rendimiento	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de LCMS (Min) Método H	RMN
263A		3 d	80 %	231,1	0,95	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,26 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 5,39 (s a, 2H), 2,40 (s, 3H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -81,04 (s, 1F).
265A		7 d	24 %	233,3, 235,1	1,04	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD-d) δ 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).
266A		16 h	72 %	203,0 205,0	0,94	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,37 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H).
269A		16 h	77 %	217,1	0,89	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,24 (dd, J = 9,6, 6,9 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 1,1 Hz, 3H).
270A		16 h	64 %	199,1	0,74	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 6,96 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 11,2; 2,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).
271A		16 h	73 %	229,1	0,79	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,85 (s, 3H).

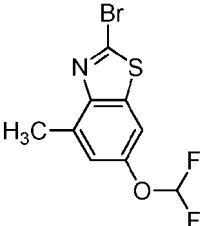
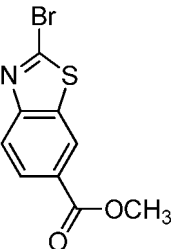
(continuación)

Intermedio	Estructura	Tiempo	Rendimiento	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de LCMS (Min) Método H	RMN
276A		16 h	67 %	195,2	0,66	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,33 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,97 (s a, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).
277A		4 d	49 %	199,1	0,56	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

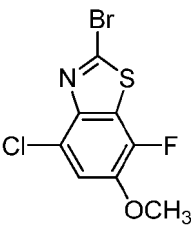
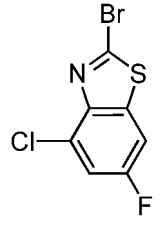
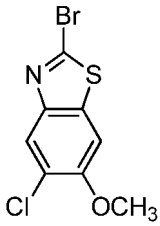
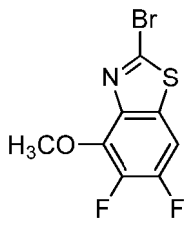
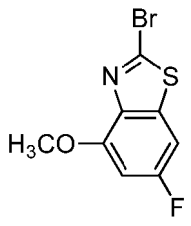
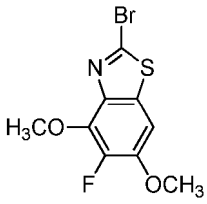
Preparación de 2-Bromobenzotiazoles

Los siguientes 2-bromobenzotiazoles se fabricaron de acuerdo con el siguiente procedimiento general, que es análogo a los ejemplos descritos anteriormente:

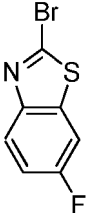
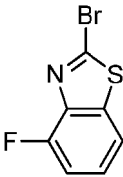
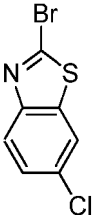
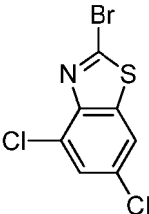
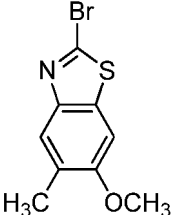
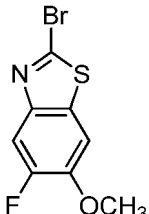
El 2-aminobenzotiazol apropiadamente sustituido (1,0 equiv.) se suspendió en acetonitrilo (0,2 M). A esta mezcla se le añadió bromuro de cobre (II) (1,0 equiv.) seguido de nitrito de t-butilo (1,3 equiv.). Después de dejarse agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 M seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró antes de purificarse por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el material deseado.

Intermedio	Estructura	Rendimiento	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de LCMS (Min) Método H	RMN
263B		64 %	294,1, 296,1	1,24	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).
264A		45 %	272,1, 274,1	1,22	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,56 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,6; 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

(continuación)

Intermedio	Estructura	Rendimiento	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de LCMS (Min) Método H	RMN
265B		28 %	295,9, 297,9, 298,9	1,32	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,22 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).
266B		62 %	265,9, 267,9, 270,0	1,22	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,49-7,42 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H).
268A		44 %	278,0, 280,0, 282,0	1,22	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,00 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,98 (s, 4H).
269B		60 %	278,1, 280,1	1,21	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,27 (dd, <i>J</i> = 6,4, 2,6 Hz, 1H), 4,33 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 3H).
270B		49 %	262,1, 264,1	1,11	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,09 (dd, <i>J</i> = 7,7, 2,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, <i>J</i> = 10,9; 2,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).
271B		53 %	292,1, 294,1	1,14	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,00 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 3H), 3,95 (s, 3H).

(continuación)

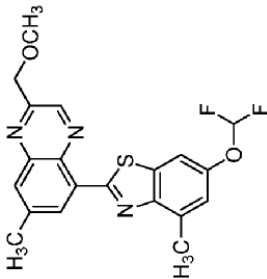
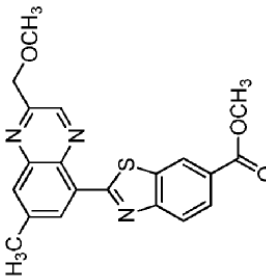
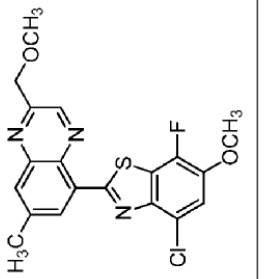
Intermedio	Estructura	Rendimiento	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de LCMS (Min) Método H	RMN
272A		88 %	232,0, 234,0	1,17	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,95 (dd, <i>J</i> = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 7,9; 2,4 Hz, 1H), 7,23 (td ap., <i>J</i> = 8,9, 2,6 Hz, 1H).
273A		91 %	232,0, 234,0	1,17	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,59 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (td ap., <i>J</i> = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 9,6, 8,7 Hz, 1H).
274A		73 %	248,0, 250,1, 252,1	1,25	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,91 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,1 Hz, 1H).
275A		73 %	281,9, 283,9	1,32	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,71 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H).
276B		74 %	258,1, 260,1	1,05	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,71 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,32 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 3H).
277B		45 %	262,0, 264,0	0,96	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,69 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Preparación de Ejemplos de Quinoxalin-Benzotiazol

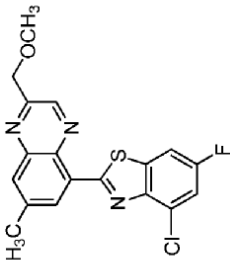
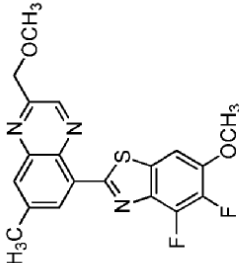
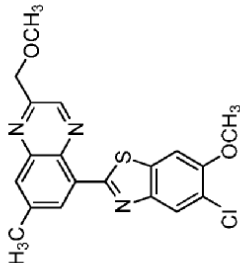
Los siguientes aductos de Quinoxalin-Benzotiazol se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento general, que es análogo a los ejemplos descritos anteriormente:

- 5 El 2-bromobenzotiazol apropiadamente sustituido (1,0 equiv.), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,08 equiv.) y el ácido o

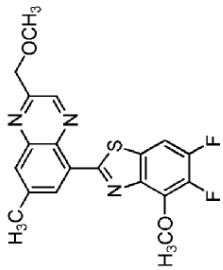
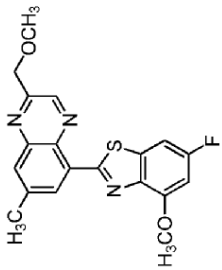
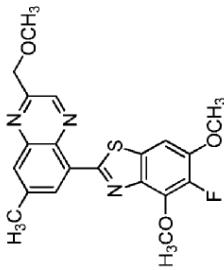
éster borónico apropiado (1,0 equiv.) se solvataron en DMF (0,05 M). Después, se añadió una solución 2,0 M de carbonato sódico acuoso (4,0 equiv.) y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la solución durante 10 min. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. La solución en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa para producir el ejemplo deseado.

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
263		I-2	263B	402,2	1,43	50-90 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,71 (s, 3H) [otro (s, 3H) estaba enterrado bajo DMSO a 2,5 ppm].
264		I-2	264A	380,2	1,35	55-100 % 11 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).
265		I-2	265B	404,1 406,1	1,43	70-100 % 10 min	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,10 (s, 1H), 8,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H bajo CDCl ₃), 4,86 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

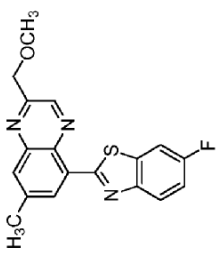
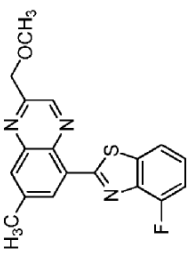
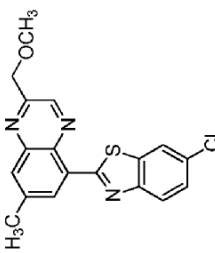
(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
266		I-2	266B	374,1, 376,1	1,45	55-100 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).
267		I-2	I-41	388,2	1,34	50-90 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,10 (s a, 1H), 8,81 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,86 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,83 (s a, 2H), 4,00 (s a, 3H), 3,49 (s a, 3H), 2,70 (s a, 3H).
268		I-2	268A	385,5, 387,5	1,32	50-90 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (s a, 1H), 8,79 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,99 (s a, 1H), 4,83 (s a, 2H), 3,99 (s a, 3H), 3,49 (s a, 3H), 2,69 (s a, 3H).

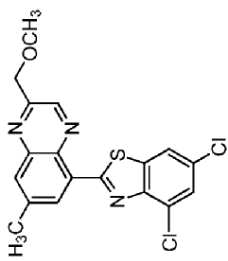
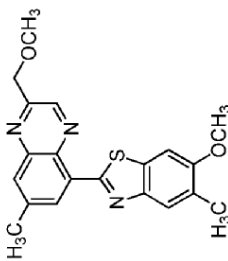
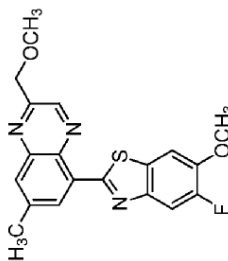
(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
269		I-2	269B	388,1	1,40	55-90 % 25 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (s a, 1H), 8,86 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 4,83 (s a, 2H), 4,44 (s a, 3H), 3,48 (s a, 3H), 2,72 (s a, 3H).
270		I-2	270B	370,2	1,30	45-85 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).
271		I-2	271B	400,2	1,30	45-85 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,34 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

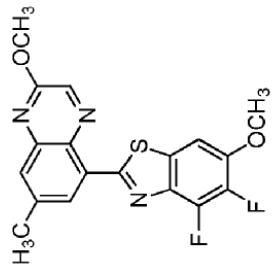
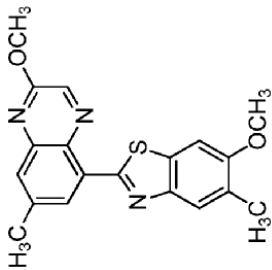
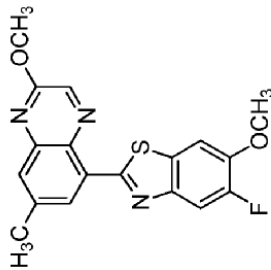
(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
272		I-2	272A	340,1	1,38	35-75 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 8,9; 4,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,46 (td, J = 8,9; 2,1 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).
273		I-2	273A	340,1	1,37	40-80 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, J = 9,6 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).
274		I-2	274A	356,3, 358,2	1,47	60-100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5; 2,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

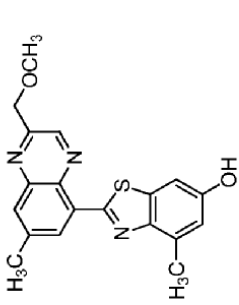
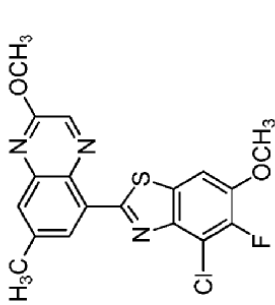
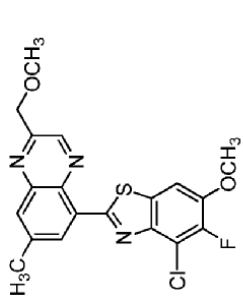
(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
275		I-2	275A	390,1, 392,0, 394,1	1,57	60-100 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,73 (s, 2H) [otro (s, 3H) estaba enterrado bajo H ₂ O a 3,5 ppm].
276		I-2	276B	438,2	1,16	45-85 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
277		I-2	277B	370,2	1,13	45-95 % 15 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (s a, 1H), 8,81 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,83 (s a, 2H), 3,98 (s a, 3H), 3,49 (s a, 3H), 2,70 (s a, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
278		I-9	I-41	374,1	1,49	55-95 % 15 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 7,92-7,76 (m, 2H), 4,09 (s a, 3H), 3,99 (s a, 3H), 2,65 (s a, 3H).
279		I-9	276B	438,2	1,16	45-80 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
280		I-9	277B	356,2	1,22	60-100 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

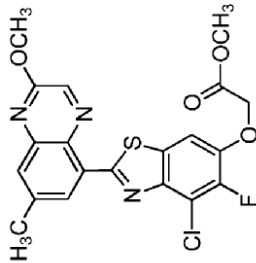
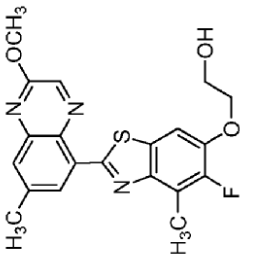
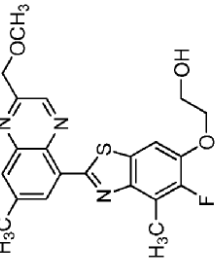
(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
281		I-2	I-40	352,3	1,24	40-80 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (s a, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).
282		I-9	I-43	390,0, 392,0	1,52	70-100 % 15 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 4,10 (s a, 3H), 3,99 (s a, 3H), 2,67 (s a, 3H).
283		I-2	I-43	404,1, 406,1	1,16	45-80 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

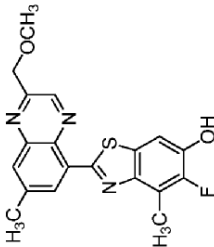
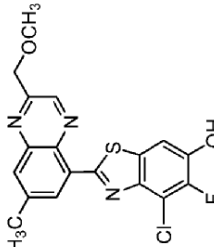
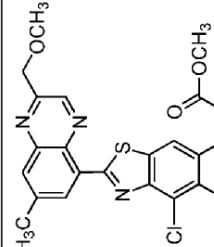
(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
284		I-2	I-47	380,2	1,48	70-100 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).
285		I-9	I-52	428,1	1,20	60-100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,75 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).
286		I-2	I-52	442,2	1,04	45-85 % 15 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,83 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,72 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 2,70 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
287		I-9	I-57	448,1, 450,1	1,18	60-100 % 15 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,83 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,72 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 2,70 (s, 3H).
288		I-9	I-53	400,2	1,08	45-80 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,82 (c, J = 4,8 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).
289		I-2	I-53	414,2	0,89	30-70 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,17 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,82 (c, J = 5,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,70 (s, 6H).

(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
290		I-2	I-46	370,1	0,93	45-85 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,81 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,69 (d, J = 1,1 Hz, 3H).
291		I-2	I-44	390,1, 392,0	1,27	30-70 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,79 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).
292		I-2	I-57	462,1, 464,1	1,04	30-65 % 10 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

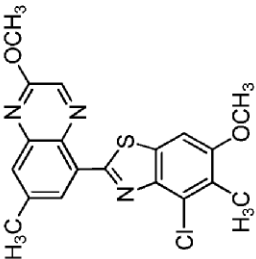
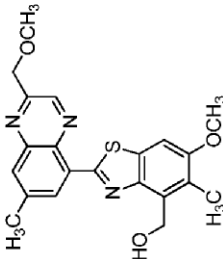
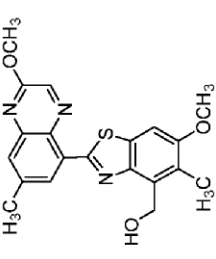
(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
293		I-2	I-59	434,1, 436,1	0,89	35-70 % 10 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,22 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,83 (c, J = 5,0 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).
294		I-9	I-45	370,2	1,30	55-95 % 10 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).
295		I-2	I-45	384,1	1,17	50-85 % 10 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (s, 6H).

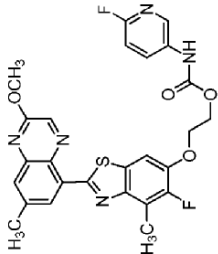
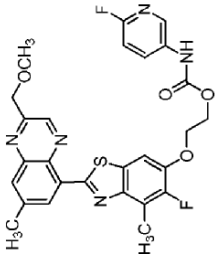
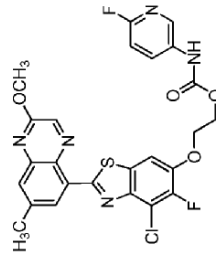
(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
296		I-2	I-49	438,1	1,14	60-100 % 15 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
297		I-2	I-51	410,2	1,30	45-90 % 12 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,90 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,82 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).
298		I-2	I-56	400,1, 402,1	1,41	70-100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

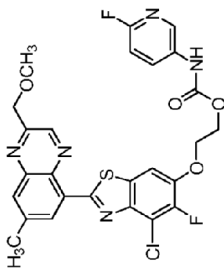
(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
299		I-9	I-56	386,1, 388,1	1,50	70-100 % 15 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).
300		I-2	I-54	395,8	1,06	55-100 % 15 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,85 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,20 (s a, 2H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).
301		I-9	I-54	381,8	1,16	50-100 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,18 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

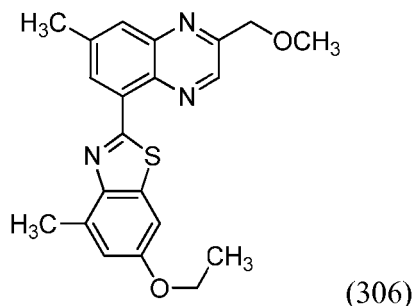
(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
302		I-9	I-62	538,1	1,21	60-100 % 13 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 4,55 (s a, 2H), 4,43 (s a, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).
303		I-2	I-62	552,1	1,04	45-100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15 (s a, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,8; 3,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,55 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).
304		I-9	I-63	558,1, 560,1	1,18	70-100 % 12 min	¹ H RMN (400 MHz, THF) δ 8,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18-8,08 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8; 3,5 Hz, 1H), 4,64-4,58 (m, 2H), 4,52-4,46 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

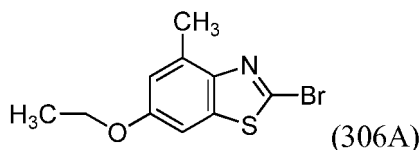
(continuación)

Ej.	Estructura	B(OR) ₂	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
305		I-2	I-63	572,1, 574,1	1,03	50-100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,11 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,18 (s a, 1H), 8,05 (s, 3H), 6,96 (dd, J = 8,8; 3,0 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,69-4,64 (m, 2H), 4,48-4,41 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).

EJEMPLO 306 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol



5 Intermedio 306A: 2-bromo-6-etoxi-4-metilbenzo[d]tiazol

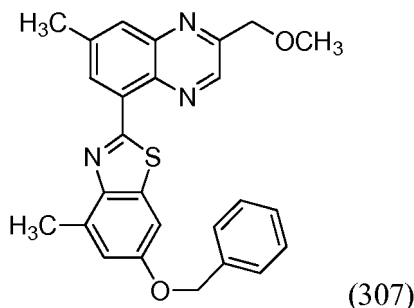


10 A una solución del Intermedio I-40 (18 mg, 0,074 mmol) solvatado en DMF (1 ml) se le añadió carbonato potásico (51,0 mg, 0,369 mmol) seguido de yodoetano (0,018 ml, 0,221 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de 15 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos y se extrajo con agua. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio 306A (18 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 90 %) que se usó sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z: 272,1, 274,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 2,4; 0,7 Hz, 1H), 4,06 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

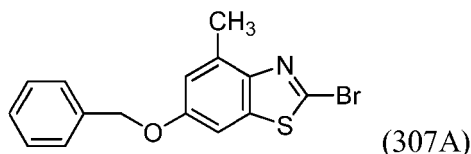
Ejemplo 306:

20 Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 306A con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 306 con rendimiento del 43 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 60-100 % durante 10 min). LC-MS: Método H, TR = 1,49 min, MS (ESI) m/z: 380,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,80 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,12 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

25 EJEMPLO 307 6-(benciloxi)-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol



30 Intermedio 307A: 6-(benciloxi)-2-bromo-4-metilbenzo[d]tiazol



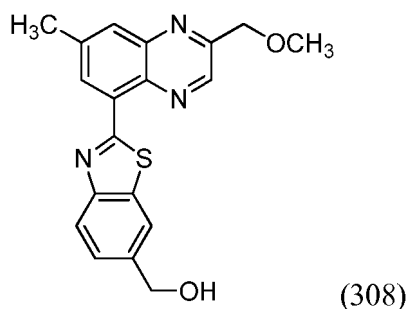
35 A una solución del Intermedio I-40 (18 mg, 0,074 mmol) solvatado en DMF (1 ml) se le añadió carbonato potásico (51,0 mg, 0,369 mmol) seguido de bromuro de bencilo (0,013 ml, 0,111 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de 15 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos y se extrajo con agua. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio 307A (23 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 91 %) que se usó sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,37 min, MS (ESI)

m/z : 334,1, 336,1 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,44-7,20 (m, 5H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

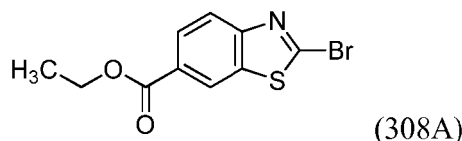
Ejemplo 307:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 307A con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 307 con rendimiento del 48 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 55-100 % durante 10 min). *LC-MS*: Método H, TR = 1,48 min, MS (ESI) m/z : 442,3 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

EJEMPLO 308 (2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)metanol

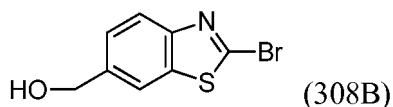


Intermedio 308A: 2-bromobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para 2-aminobenzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción de 2-aminobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de etilo proporcionó el Intermedio 308A con un rendimiento del 98 %. *LC-MS*: Método A, TR = 2,06 min, MS (ESI) m/z : 286,0, 288,0 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,45 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 308B: (2-bromobenzo[d]tiazol-6-il)metanol

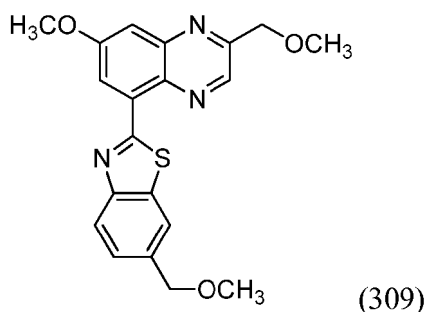


El Intermedio 308A (0,85 g, 2,97 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución enfriada se le añadió Super-Hydride 1,0 M en THF (6,54 ml, 6,54 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (24 g, EtOAc al 5-60 %/Hexanos, 18 min) para dar el Intermedio 308B (0,5 g, 2,048 mmol, rendimiento del 69,0 %) en forma de un sólido de color blanco. *LC-MS*: Método A, TR = 1,54 min, MS (ESI) m/z : 244,0 y 246,0 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4; 1,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H).

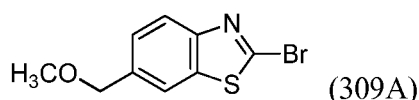
Ejemplo 308:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 308B con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 308 con un rendimiento del 19 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 20-60 % durante 10 min). *LC-MS*: Método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z : 352,2 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,88 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5; 1,4 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,69 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

EJEMPLO 309 6-(metoximetil)-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



Intermedio 309A: 2-bromo-6-(metoximetil)benzo[d]tiazol

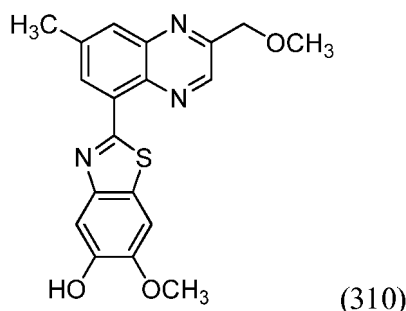


El Intermedio 308B (52 mg, 0,213 mmol) se solvató en THF (2,1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (42,6 mg, 1,065 mmol), causando efervescencia. Después de 5 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,067 ml, 1,065 mmol). Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos hasta que cesó el burbujeo. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se extrajo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-20 %/Hexanos, 18 min. Producto al 8 %) para proporcionar el Intermedio 309A (10 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 18 %). LC-MS: Método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) m/z: 258,1, 260,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4; 1,5 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,44 (s, 3H).

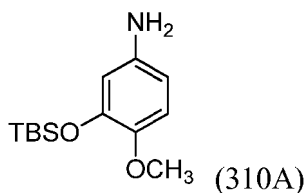
Ejemplo 309:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 309A con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 309 con rendimiento del 27 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 45-85 % durante 10 min). LC-MS: Método H, TR = 1,33 min, MS (ESI) m/z: 366,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

EJEMPLO 310 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-5-ol



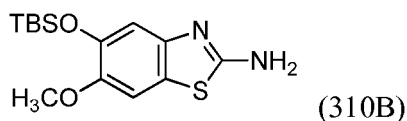
Intermedio 310A: 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-metoxianilina



Se solvató 5-amino-2-metoxifenol (500 mg, 3,59 mmol) en DMF (3,00 ml) y DCM (15,000 ml). A esta solución se le añadió TBDMS-Cl (596 mg, 3,95 mmol) seguido de imidazol (269 mg, 3,95 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado y se extrajo 2 veces con DCM. La fase orgánica se concentró y se purificó por ISCO (80 g, EtOAc al 0-100 %/Hexanos, 33 min. Producto al 35 %) para dar el Intermedio 310A (576 mg, 1,591 mmol, rendimiento del 44,3 %). LC-MS: Método H, TR = 0,99 min, MS (ESI) m/z: 254,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,31-6,24 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 1,00 (s,

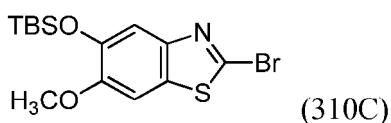
9H), 0,16 (s, 6H).

Intermedio 310B: 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina



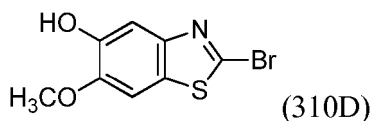
Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 2-aminobenzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, El Intermedio 310A se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio 310B en forma de un aceite viscoso de color pardo (rendimiento del 36 %). LC-MS: Método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) m/z: 311,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,11 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,93 (s a, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,18 (s, 6H).

Intermedio 310C: 2-bromo-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-metoxibenzo[d]tiazol



Este intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 2-bromobenzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, El Intermedio 310B se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio 310C en forma de un aceite de color púrpura (rendimiento del 53 %). LC-MS: Método H, TR = 1,50 min, MS (ESI) m/z: 374,0, 376,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,08 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Intermedio 310D: 2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-5-ol

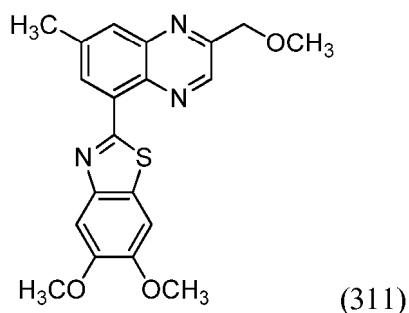


A una solución del Intermedio 310C (76 mg, 0,203 mmol) en THF (2030 µl) se le añadió TBAF (1,0 M en THF) (264 µl, 0,264 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-70 %/Hexanos, 18 min. Producto al 28 %) para dar el Intermedio 310D (28 mg, 0,108 mmol, rendimiento del 53,0 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 1,05 min, MS (ESI) m/z: 260,0, 262,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,53 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

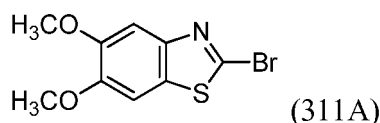
Ejemplo 310:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 310D con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 310 con un rendimiento del 36 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 15-55 % durante 20 min). LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z: 368,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 (s a, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

EJEMPLO 311 5,6-dimetoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



Intermedio 311A: 2-bromo-5,6-dimetoxibenzo[d]tiazol

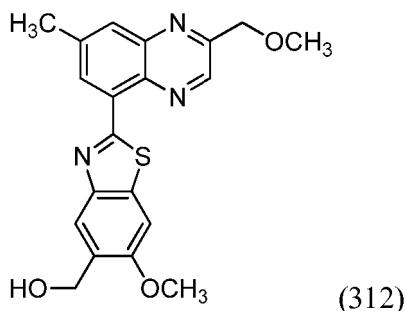


A una solución del Intermedio 310D (14 mg, 0,054 mmol) solvatado en DMF (1 ml) se le añadió carbonato potásico (37,2 mg, 0,269 mmol) seguido de yodometano (10,10 µl, 0,161 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de 14 h, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos y se lavó con agua seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 311A (11 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanco, que se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z: 274,0, 276,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,46 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

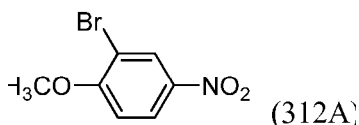
Ejemplo 311:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 311A con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 311 con rendimiento del 30 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 30-70 % durante 10 min). LC-MS: Método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z: 382,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

EJEMPLO 312 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-5-il)metanol

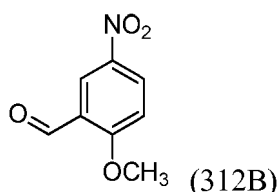


Intermedio 312A: 2-metoxi-5-nitrobenzonitrilo



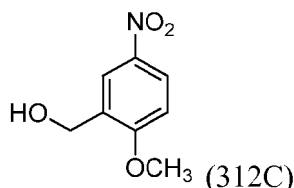
A un recipiente cargado con 2-bromo-1-metoxi-4-nitrobenzo (1 g, 4,31 mmol), cianuro de cinc (0,506 g, 4,31 mmol), cinc (0,028 g, 0,431 mmol) y tetraquis paladio (0,174 g, 0,151 mmol) se le añadió DMF (14,37 ml) y la mezcla se roció con argón durante 20 min. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante una noche. Después de 22 h, la solución de color negro se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se extrajo, se lavó con salmuera, se concentró y se purificó por ISCO (80 g, EtOAc al 0-100 %/Hexanos, 28 min. Producto al 50 %) para proporcionar el Intermedio 312A (520 mg, 2,92 mmol, rendimiento del 67,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: Método H, TR = 0,78 min, MS (ESI) m/z: Ninguno observado (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,49 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,48-8,43 (m, 1H), 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H).

Intermedio 312B: 2-metoxi-5-nitrobenzaldehído



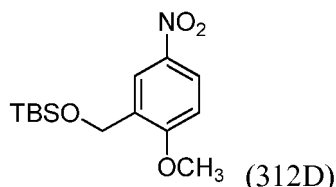
Una solución del Intermedio 312A (520 mg, 2,92 mmol) en Et₂O (23,400 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después, se añadió gota a gota una solución de DIBAL-H (1,0 M en tolueno) (4,38 ml, 4,38 mmol), provocando que se produjera burbujeo. Después de 5 min de agitación, la mezcla de reacción se dejó descongelar a temperatura ambiente. Después de 3 h más, la solución de color naranja se vertió en una mezcla de hielo y 10 ml de ácido acético glacial. Esta mezcla se agitó mientras se fundía el hielo, se diluyó con EtOAc y agua desionizada y después se extrajo. La fase orgánica se concentró y se purificó por ISCO (80 g, EtOAc al 0-100 %/Hexanos, 28 min. Producto al 55 %) para proporcionar el Intermedio 312B (410 mg, 1,811 mmol, rendimiento del 62,0 %) en forma de un sólido de color naranja claro. LC-MS: Método H, TR = 0,77 min, MS (ESI) m/z: 182,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 9,2; 2,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H).

Intermedio 312C: (2-metoxi-5-nitrofenil)metanol



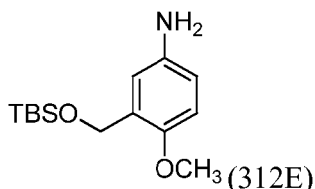
Una solución del Intermedio 312B (410 mg, 2,263 mmol) en tolueno (11,500 ml) y THF (11,50 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N₂. Después, a la solución enfriada se le añadió gota a gota DIBAL-H (1,0 M en tolueno) (3,40 ml, 3,40 mmol). Después de que cesara el burbujeo inicial, la mezcla de reacción se dejó descongelar a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl 1,0 M. La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 45 min para escindir completamente el complejo de aluminato. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por ISCO (80 g, EtOAc al 0-100 %/Hexanos, 33 min. Producto al 50 %) para dar el Intermedio 312C (370 mg, 1,717 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS: Método H, TR = 0,68 min, MS (ESI) m/z: 184,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,29 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,07 (t, J = 6,4 Hz, 1H).

Intermedio 312D: ((2-metoxi-5-nitrobencil)oxi)dimetilsilano de *tert*-butilo



A una solución del Intermedio 312C (370 mg, 1,717 mmol) y trietilamina (0,479 ml, 3,43 mmol) en DCM (17,200 ml) se le añadió TBS-Cl (336 mg, 2,232 mmol) seguido de DMAP (42,0 mg, 0,343 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se purificó por ISCO (80 g, EtOAc al 0-20 %/Hexanos, 28 min. Producto al 15 %) para dar el Intermedio 312D (490 mg, 1,647 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) m/z: Ninguno observado (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,45-8,35 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 8,8; 2,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,15 (s, 6H).

Intermedio 312E: 3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metoxianilina

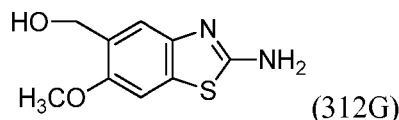
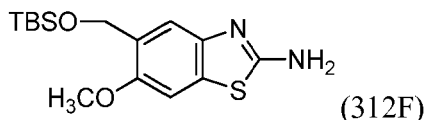


Se añadió Pd/C de calidad Degussa (175 mg, 0,165 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía el Intermedio 312D (490 mg, 1,647 mmol). La mezcla se humedeció cuidadosamente con unos ml de MeOH antes de que se añadiera el volumen total de disolvente (14,0 ml). El espacio de cabeza del matraz se evacuó hasta que el disolvente comenzó a burbujear ligeramente y después se rellenó con N₂. Se acopló un globo de hidrógeno al matraz y la solución se roció con H₂ durante aproximadamente 5 minutos a través de una aguja de ventilación. La ventilación se retiró y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente en la atmósfera de H₂ durante 1 h antes de que se filtrara sobre celite para eliminar el Pd/C. El celite se aclaró con EtOAc y el filtrado se concentró para proporcionar el

Intermedio 312E (430 mg, 1,608 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS: Método H, TR = 0,81 min, MS (ESI) m/z: 268,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,88 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,4; 2,9 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,43 (s a, 2H), 0,97 (s, 9H).

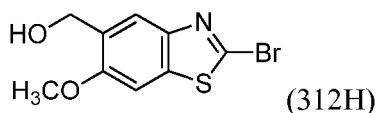
5 Intermedio 312F: 5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina

Intermedio 312G: (2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-5-il)metanol



A una solución del Intermedio 312E (430 mg, 1,608 mmol) en acetonitrilo (13,700 ml) se le añadió tiocianato de amonio (159 mg, 2,090 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de tribromuro de benciltrimetilamonio (627 mg, 1,608 mmol). Después de 3 días, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo 3 veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por ISCO (40 g, EtOAc al 0-100 %/Hexanos, 19 min. Producto al 50 %) para dar el Intermedio 312F (219 mg, 0,675 mmol, rendimiento del 42,0 %) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS: Método H, TR = 0,89 min, MS (ESI) m/z: 325,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,69 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,97 (s a, 2H), 4,80 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,13 (s, 6H). La columna de gel de sílice se lavó adicionalmente de forma abundante (DCM al 0-20 %/MeOH, 19 min. Producto al 12 %) para proporcionar el Intermedio 312G (166 mg, 0,790 mmol, rendimiento del 49,1 %) en forma de un sólido de color castaño. LC-MS: Método H, TR = 0,47 min, MS (ESI) m/z: 211,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,41 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

Intermedio 312H: (2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-5-il)metanol

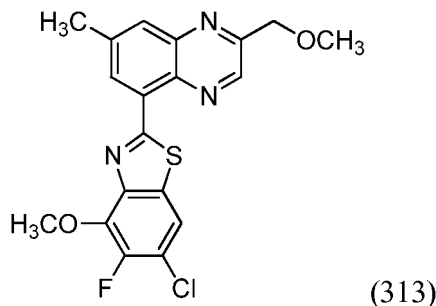


A una suspensión del Intermedio 312G (160 mg, 0,761 mmol) en acetonitrilo (7610 µl) se le añadió bromuro de cobre (II) (170 mg, 0,761 mmol) seguido de nitrito de *t*-butilo (131 µl, 0,989 mmol). Después de 1 h de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se vertió en una solución 1,0 M de HCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por ISCO (40 g, EtOAc al 0-70 %/Hexanos, 19 min. Producto al 35 %) para proporcionar el Intermedio 312H (119 mg, 0,434 mmol, rendimiento del 57,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: Método H, TR = 0,81 min, MS (ESI) m/z: 274,1, 276,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,93 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,71 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

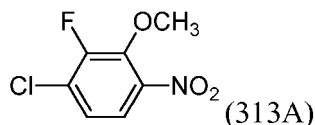
Ejemplo 312:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 312H con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 312 con un rendimiento del 47 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 30-70 % durante 20 min). LC-MS: Método H, TR = 0,96 min, MS (ESI) m/z: 382,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (s a, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,74 (s a, 1H), 4,83 (s a, 2H), 4,65 (s a, 2H), 3,92 (s a, 3H), 3,49 (s a, 3H), 2,70 (s a, 3H).

EJEMPLO 313 6-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol

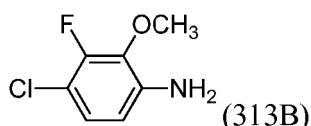


Intermedio 313A: 1-cloro-2-fluoro-3-metoxi-4-nitrobenceno



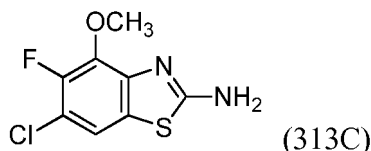
A una solución a 0 °C de 1-cloro-2-fluoro-3-metoxibenceno (1,606 g, 10 mmol) en ácido acético (5,00 ml) se le añadió ácido nítrico fumante (0,933 ml, 20,00 mmol) seguido de la adición gota a gota de ácido sulfúrico (2,132 ml, 40,0 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se vertió en agua y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó 2 veces con NaHCO₃ saturado, seguido de un lavado final con salmuera. Después, la solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por ISCO (120 g, EtOAc al 10-50 %/Hexanos, 25 min. El regioisómero deseado eluyó primero) proporcionando el Intermedio 313A (900 mg, 4,38 mmol, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z: Ninguno observado (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,60 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,0; 6,6 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 1,8 Hz, 3H). La regioquímica se confirmó a través del análisis por RMN de ambos productos regioisoméricos.

Intermedio 313B: 4-cloro-3-fluoro-2-metoxianilina



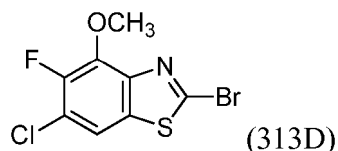
A una solución del Intermedio 313A (700 mg, 3,41 mmol) en MeOH (17,000 ml, 0,2 M) se le añadieron NH₄Cl (3643 mg, 68,1 mmol) y polvo de cinc (2226 mg, 34,1 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc y bicarbonato sódico saturado (0,2 M de cada uno) y se agitó vigorosamente durante 1 h más. La mezcla se filtró sobre celite, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el Intermedio 313B (466 mg, 2,66 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro. Este material se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,05 min, MS (ESI) m/z: 176,1, 178,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,87 (dd, J = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 8,7; 1,9 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,49 (s, 2H).

Intermedio 313C: 6-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para 2-aminobenzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 313B proporcionó el Intermedio 313C con un rendimiento del 21 %. LC-MS: Método H, TR = 0,99 min, MS (ESI) m/z: 233,1, 235,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,30 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,38 (s a, 2H), 4,15 (d, J = 1,8 Hz, 3H).

Intermedio 313D: 6-cloro-5-fluoro-4-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina



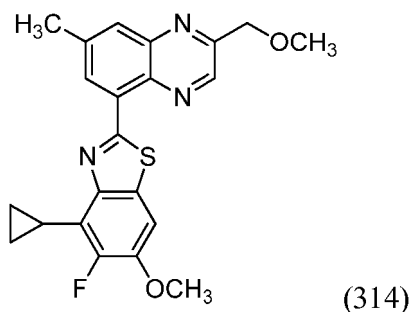
El Intermedio 313D se preparó de acuerdo con el procedimiento general para 2-bromobenzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 313C proporcionó el Intermedio 313D con un rendimiento del 58 %. LC-MS: Método H, TR = 1,29 min, MS (ESI) m/z: 296,0, 298,0, 299,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 1,8 Hz, 3H).

Ejemplo 313:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 313D con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 313 con un rendimiento del 8 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 60-100 % durante 20 min). LC-MS: Método H, TR = 1,49 min, MS (ESI) m/z: 404,1, 406,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,89 (s,

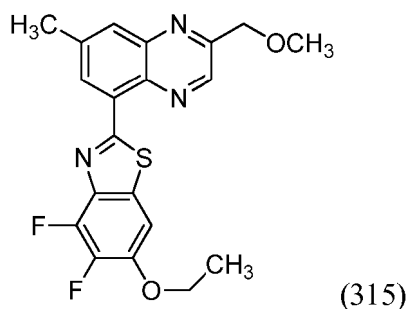
1H), 8,20 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,41 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

EJEMPLO 314 4-ciclopropil-5-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol

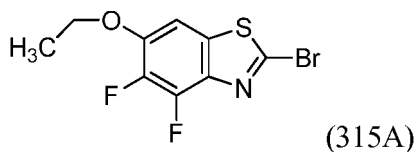


El Ejemplo 283 (19 mg, 0,047 mmol) se solvató en una solución de bromuro de ciclopropilcinc (II) (0,5 M en THF, 1411 μ l, 0,706 mmol) y se transfirió a un vial para microondas que contenía aducto de Pd(dppf)₂Cl₂-CH₂Cl₂ (3,84 mg, 4,70 μ mol). La solución se roció con argón durante 5 min, se cerró herméticamente y después se calentó a 100 °C en el microondas. Después, la mezcla de reacción en bruto se concentró, se recogió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 60-100 % durante 20 min) para proporcionar el Ejemplo 314 (1,1 mg, 2,69 μ mol, rendimiento del 6 %). LC-MS: Método H, TR = 1,47 min, MS (ESI) m/z: 410,1, (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,86-4,78 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,66-2,58 (m, 1H), 1,18-1,13 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H).

EJEMPLO 315 6-etoxi-4,5-difluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



Intermedio 315A: 2-bromo-6-etoxi-4,5-difluorobenzo[d]tiazol

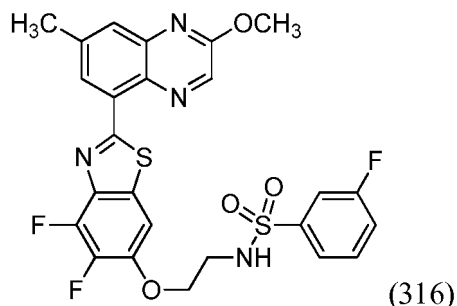


A un vial cargado con el Intermedio I-42 (13 mg, 0,049 mmol) y Cs₂CO₃ (80 mg, 0,244 mmol) se le añadió DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 5 min antes de la adición de yodoetano (0,012 ml, 0,147 mmol). Después de 16 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos y se extrajo con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-20 %/Hexanos, 16 min. Producto al 8 %) para proporcionar el Intermedio 315A (9 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 62,6 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z: 294,0, 296,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,08 (dd, $J = 6,6, 2,0$ Hz, 1H), 4,16 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

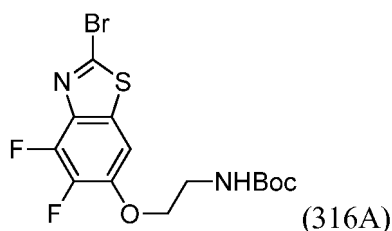
Ejemplo 315:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 315A con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 315 con rendimiento del 22 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 60-100 % durante 20 min). LC-MS: Método H, TR = 1,48 min, MS (ESI) m/z: 388,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,26 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

EJEMPLO 316 N-(2-((4,5-difluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-3-fluorobencenosulfonamida

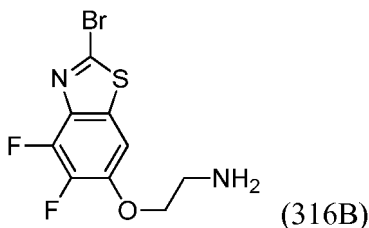


Intermedio 316A: 2-((2-bromo-4,5-difluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo



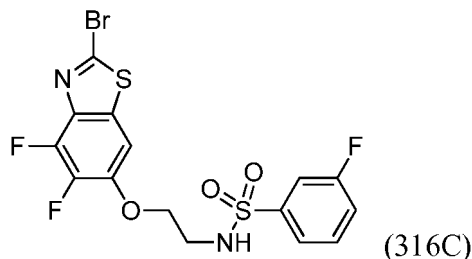
Una solución del Intermedio I-42 (100 mg, 0,376 mmol) y trifenilfosfina (197 mg, 0,752 mmol) en THF (2 ml) se calentó a reflujo. A esta mezcla a reflujo se le añadió una solución premezclada de DIAD (0,219 ml, 1,128 mmol) y (2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (182 mg, 1,128 mmol) en THF (2 ml) durante el transcurso de 2 h mediante una bomba de jeringa. La mezcla de reacción en bruto se concentró y se purificó por ISCO (40 g, DCM al 0-30 %/EtOAc, 22 min, Producto al 8 %) para proporcionar el Intermedio 316A (53 mg, 0,130 mmol, rendimiento del 34,5 %) en forma de un sólido amorfo de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) m/z: 409,0, 411,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,11 (dd, J = 6,5, 1,9 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,14 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,60 (c, J = 5,4 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Intermedio 316B: 2-((2-bromo-4,5-difluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanamina HCl



A un matraz cargado con el Intermedio 316A (53 mg, 0,130 mmol) se le añadió HCl 4,0 N en dioxano (2,43 ml, 9,71 mmol) causando que se formara inmediatamente una suspensión de color blanco. Después de 1 h, la solución se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio 316B en forma de una sal HCl. LC-MS: Método H, TR = 0,83 min, MS (ESI) m/z: 265,1, 267,1 (M+H - CH₂CH₂NH₂)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,59 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,8 Hz, 2H).

Intermedio 316C: N-2-((2-bromo-4,5-difluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-3-fluorobencenosulfonamida



A una solución del Intermedio 316B (44 mg, 0,127 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadieron DIEA (0,067 ml, 0,382 mmol) y cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo (37,2 mg, 0,191 mmol). La suspensión de color blanco se agitó durante 1 h antes de que se inactivara con agua y se extrajera con EtOAc. La fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-50 %/Hexanos, 20 min. Producto al 38 %) para proporcionar el

Intermedio 316C (53 mg, 0,113 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido. LC-MS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z: 467,0, 469,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,72-7,67 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,51 (td, J = 8,1; 5,3 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 6,6; 2,0 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,53-3,46 (m, 2H).

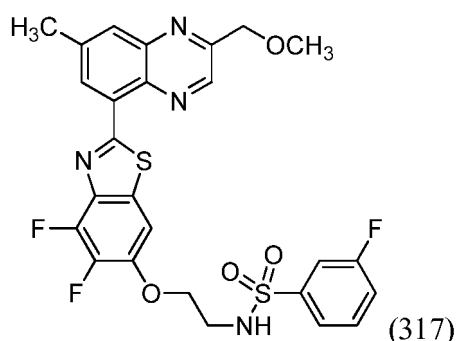
5

Ejemplo 316:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 316C con el Intermedio I-9 proporcionó el Ejemplo 316 con un rendimiento del 43 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 50-100 % durante 20 min). LC-MS: Método H, TR = 1,36 min, MS (ESI) m/z: 561,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,48 (td, J = 8,5; 1,9 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,36-3,30 (m, 2H-enterrado bajo DMSO), 2,62 (s, 3H).

10

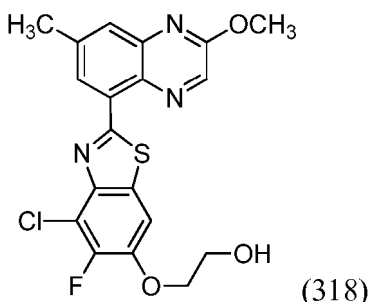
15 EJEMPLO 317 N-2-((4,5-difluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-3-fluorobencenosulfonamida



20 Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 316C con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 317 con un rendimiento del 6 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 45-90 % durante 20 min). LC-MS: Método H, TR = 1,30 min, MS (ESI) m/z: 575,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,25-9,04 (m, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,79 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s a, 1H), 4,82 (s a, 2H), 4,20 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,36-3,30 (m, 2H-enterrado bajo DMSO) 2,70 (s a, 3H).

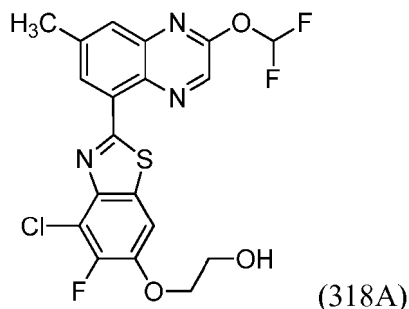
25

EJEMPLO 318 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol



30

Intermedio 318A: 2-((4-cloro-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol



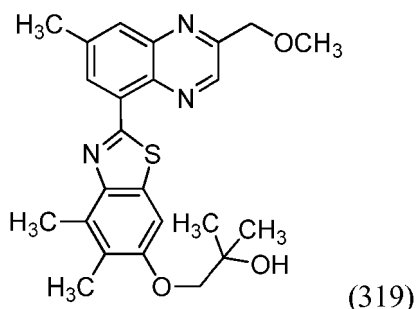
35

Un vial para microondas de 20 ml se cargó con el Intermedio I-1 (623 mg, 1,853 mmol), el Intermedio I-59 (605 mg, 1,853 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (76 mg, 0,093 mmol). Estos sólidos se suspendieron en una combinación de tolueno (11,600 ml), EtOH (3,87 ml) y una solución 2,0 M de Na₂CO₃ (1,389 ml, 2,78 mmol). La mezcla resultante se roció con argón durante 10 min, se cerró herméticamente y después se calentó en un microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con 100 ml de EtOAc y se filtró sobre celite. La solución orgánica se concentró sobre celite y se purificó por ISCO (80 g, EtOAc al 0-100 %/hexanos, 36 min. Producto arrastrado al 50 %-100 %) para proporcionar el Intermedio 318A (630 mg, 1,382 mmol, rendimiento del 74,6 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. LC-MS: Método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z: 456,0, 458,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 71,1 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,82 (c, J = 5,2 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H).

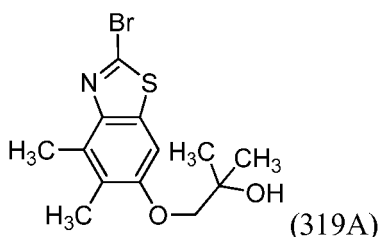
Ejemplo 318:

A una solución del Intermedio 318A (630 mg, 1,382 mmol) en THF (27,600 ml) se le añadió una solución 0,5 M de NaOMe en MeOH (27,6 ml, 13,82 mmol). Después de 1 h de agitación, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1,0 N (27,6 ml) y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío para proporcionar el Ejemplo 318 (650 mg, 1,393 mmol, rendimiento del 91 %). La mayor parte de este material en bruto se llevó a continuación sin purificación adicional, pero una pequeña porción se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para la caracterización (Método D, 45-80 % durante 13 min, 100 % durante 5 min). LC-MS: Método H, TR = 1,05 min, MS (ESI) m/z: 420,1, 422,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,99 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,82 (c, J = 5,2 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H).

EJEMPLO 319 1-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol



Intermedio 319A: 1-((2-bromo-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol

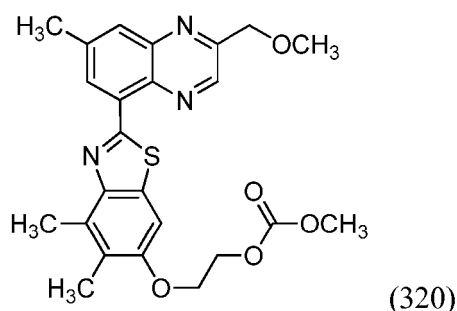


Una solución del Intermedio I-49 (16 mg, 0,048 mmol) en THF (1 ml) se enfrió a -78 °C. A esta solución fría se le añadió gota a gota MeMgBr (3,0 M en Et₂O) (0,162 ml, 0,485 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a 0 °C. Una vez a 0 °C, la reacción se interrumpió con 1 ml de HCl 1 M. Después, esta mezcla se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-50 %/Hexanos, 16 min. Producto al 25 %,) para proporcionar el Intermedio 319A (5 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 31,2 %) en forma de un aceite incoloro. LC-MS: Método H, TR = 1,29 min, MS (ESI) m/z: 330,1, 332,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,06 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 1H), 1,40 (s, 6H).

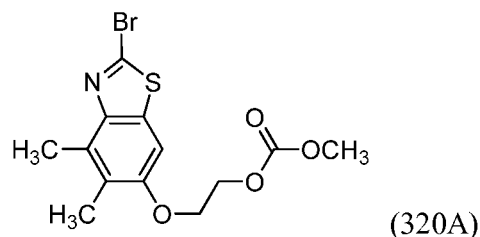
Ejemplo 319:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 319A con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 319 con rendimiento del 67 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 70-100 % durante 10 min). LC-MS: Método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) m/z: 438,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

EJEMPLO 320 metilcarbonato de 2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo



Intermedio 320A: metilcarbonato de 2-((2-cloro-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo

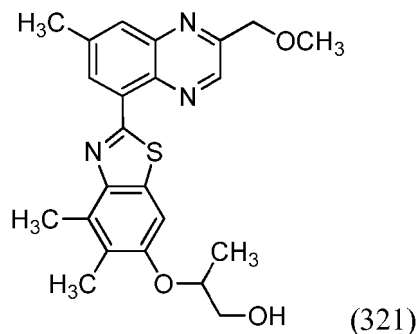


A una solución del Intermedio I-51 (30 mg, 0,099 mmol) en THF (1 ml) se le añadió base de Hunig (0,087 ml, 0,496 mmol) seguido de una solución de fosgeno (al 15 % en peso en tolueno) (0,210 ml, 0,298 mmol). Después de 15 min de agitación, se añadió 1 ml de MeOH y la mezcla de reacción se concentró. El residuo en bruto se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-30 %/Hexanos, 16 min. Producto al 15 %) para proporcionar el Intermedio 320A (12 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 38,3 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 0,95 min, MS (ESI) m/z: 316,1,318,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,59-4,53 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,63 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H).

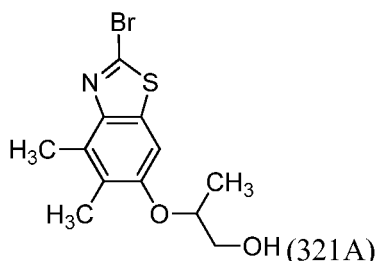
Ejemplo 320:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 320A con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 320 con rendimiento del 50 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 60-100 % durante 15 min). LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z: 468,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

EJEMPLO 321 2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-1-ol (racemato)



Intermedio 321A: 2-((2-bromo-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-1-ol



Este ejemplo se preparó de manera análoga al Intermedio I-51. Por lo tanto, el Intermedio I-50 (rac) se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio 321A (rac) (rendimiento del 91 %) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino.

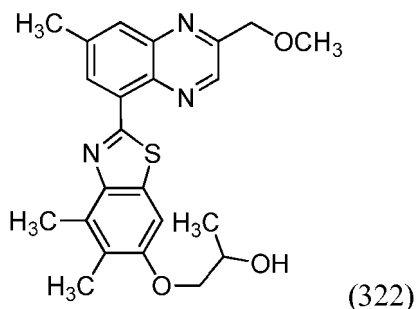
5 LC-MS: Método H, TR = 1,26 min, MS (ESI) m/z: 314,0, 316,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,14 (s, 1H), 4,57-4,46 (m, 1H), 3,80 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,26 (s a, 1H).

Ejemplo 321:

10 Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 321A (rac) con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 321 (rac) con un rendimiento del 66 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 40-75 % durante 10 min, 100 % durante 5 min). LC-MS: Método H, TR = 0,90 min, MS (ESI) m/z: 423,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,88 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,60-4,48 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 11,1; 5,3 Hz, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,30 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

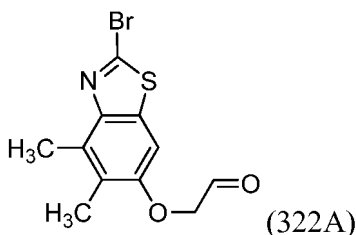
15

EJEMPLO 322 1-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ol (racemato)



20

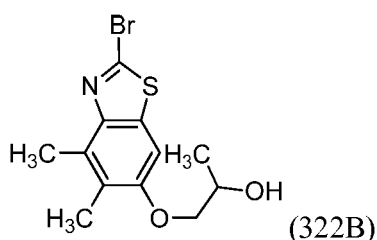
Intermedio 322A: 2-((2-bromo-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetaldehído



25 Una solución del Intermedio I-51 (20 mg, 0,066 mmol) en DCM (1 ml) se enfrió a 0 °C. A esta solución enfria se le añadió peryodinano de Dess-Martin (84 mg, 0,199 mmol). Después de 1 h, la solución se dejó descongelar a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 5 h más. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-50 %/Hexanos, 16 min. Producto al 25 %) para proporcionar el Intermedio 322A (11 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 55,4 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z: 317,7, 319,7 (M+H+H₂O)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,90 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,62 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 2,69-2,63 (m, 3H), 2,35 (s, 3H).

30

Intermedio 322B: 1-((2-bromo-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ol (racemato)

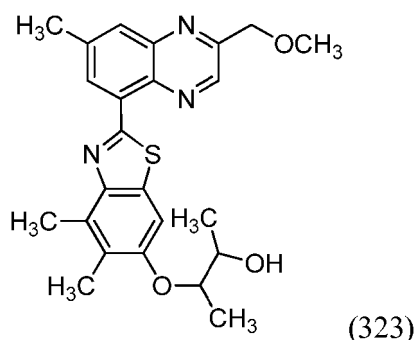


Una solución del Intermedio 322A (11 mg, 0,037 mmol) en THF (2 ml) se enfrió a -78 °C. A esta solución fría se le añadió gota a gota MeMgBr (3,0 M en Et₂O) (0,122 ml, 0,366 mmol). Después de 1 h de agitación vigorosa, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado y se dejó descongelar a temperatura ambiente. Cuando alcanzó la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-50 %/Hexanos, 16 min. Producto al 28 %) para proporcionar el Intermedio 322B (rac) (6 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 36,2 %). LC-MS: Método H, TR = 1,57 min, MS (ESI) m/z: 315,9, 317,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,06 (s, 1H), 4,62 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,27 (ddd, J = 10,1, 6,8, 3,2 Hz, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 9,1; 7,4 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H)

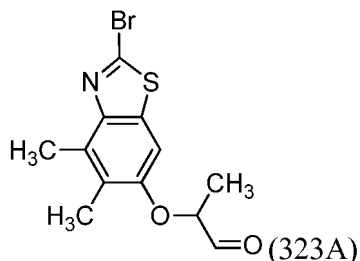
Ejemplo 322:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 322B con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 322 (rac) con un rendimiento del 46 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 45-90 % durante 10 min, 100 % durante 5 min). LC-MS: Método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z: 424,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,92 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

EJEMPLO 323 3-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol (mezcla diastereomérica)

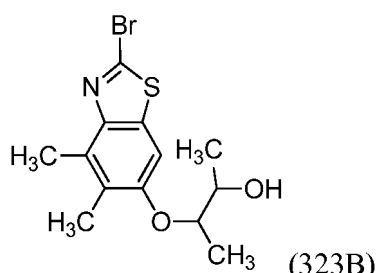


Intermedio 323A: 2-((2-bromo-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propanal (racemato)



Este ejemplo se preparó de manera análoga al Intermedio 322A. Por lo tanto, el Intermedio 321A (rac) se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio 323A (rac) (rendimiento del 71 %). LC-MS: Método H, TR = 1,37 min, MS (ESI) m/z: 214,0, 216,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,64 (cd, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Intermedio 323B: 3-((2-bromo-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol (mezcla diastereomérica)

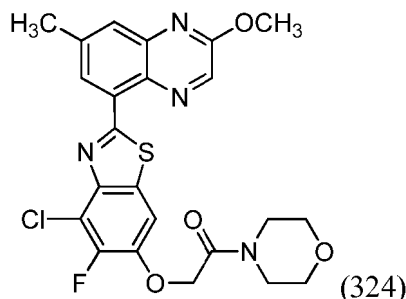


Este ejemplo se preparó de manera análoga al Intermedio 322B. Por lo tanto, el Intermedio 323A (rac) se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio 323B (mezcla diastereomérica) (rendimiento del 57 %). LC-MS: Método H, TR = 1,40 min, MS (ESI) m/z: 330,0, 332,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,10 (s, 1H), 4,36 (cd, J = 6,3, 3,4 Hz, 1H), 4,06 (s a, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,95 (s a, 1H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30-1,25 (m, 3H) [Diastereómero principal]. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,13 (s, 1H), 4,20 (quint., J = 6,3 Hz, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,42 (s a, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30-1,24 (m, 3H) [Diastereómero secundario].

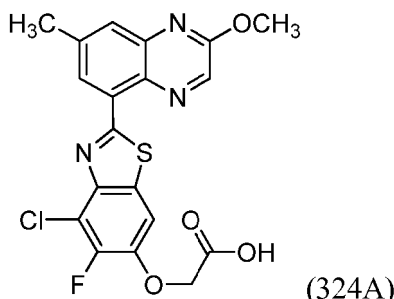
Ejemplo 323:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 323B (mezcla diastereomérica) con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 323 (mezcla diastereomérica) con un rendimiento del 62 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 50-100 % durante 40 min). LC-MS: Método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z: 438,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,23-6,95 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,36 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,30 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 3H) [Diastereómero principal]. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,24-6,96 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,45 (s a, 1H), 3,88 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,26 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 3H) [Diastereómero secundario].

EJEMPLO 324 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-1-morfolinoetanona



Intermedio 324A: ácido 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)acético



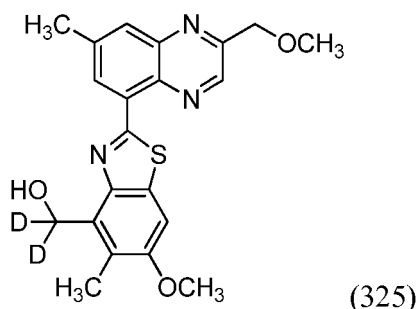
Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio I-58 con el Intermedio I-9 proporcionó el Intermedio 324A con un rendimiento del 52 %. LC-MS: Método H, TR = 0,79 min, MS (ESI) m/z: 434,0, 436,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,38 (s a, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

Ejemplo 324:

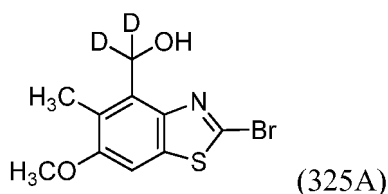
A una suspensión del Intermedio 324A (10 mg, 0,023 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-

amina (0,024 ml, 0,138 mmol) seguido de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (solución al 50 % en DMF) (0,041 ml, 0,069 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 min hasta que todos los materiales de partida se solvataron, y después se añadió morfolina (5,96 µl, 0,069 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 45-85 % durante 20 min, 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 324 (3,0 mg, 5,96 µmol, rendimiento del 26 %). LC-MS: Método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z: 503,1,505,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,69 (s a, 2H), 3,62 (s a, 2H), 3,49 (s a, 4H), 2,67 (s, 3H).

EJEMPLO 325 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)metanol (bis-deuterado)



Intermedio 325A: (2-bromo-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)metanol (bis-deuterado)

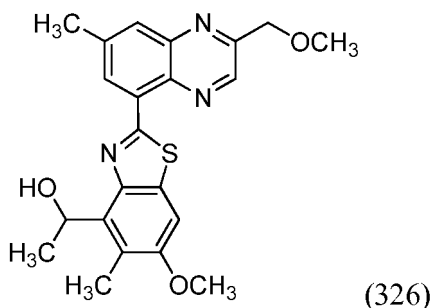


Una solución del Intermedio I-54D (50 mg, 0,158 mmol) en tolueno (791 µl) y THF (791 µl) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N₂. A esta mezcla se le añadió DIBAL-D (0,7 M en tolueno) (904 µl, 0,633 mmol). Después de 30 min de agitación, la solución se dejó descongelar a temperatura ambiente antes de que se inactivara con 3 ml de HCl 1 M. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 min antes de que se diluyera con EtOAc. Después, fase orgánica se extrajo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-100 %/Hexanos, 16 min. Producto al 38 %) para proporcionar el Intermedio 325A (5 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 10,90 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 0,88 min, MS (ESI) m/z: 289,7, 291,7 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,14 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,35 (s, 1H), 2,33 (s, 3H)

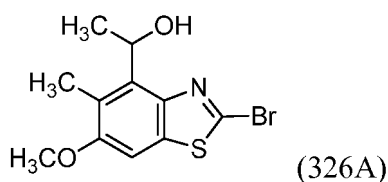
Ejemplo 325:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 325A con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 325 con un rendimiento del 61 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 30-65 % durante 15 min, 100 % durante 5 min). LC-MS: Método H, TR = 1,06 min, MS (ESI) m/z: 397,8 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

EJEMPLO 326 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)etanol



Intermedio 326A: 1-(2-bromo-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)etanol

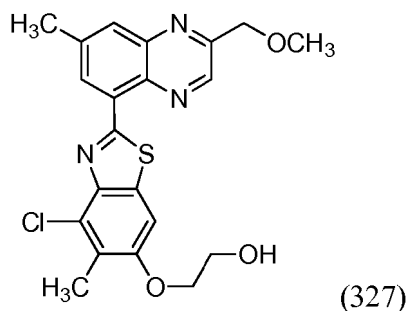


Una solución del Intermedio I-55 (40 mg, 0,140 mmol) en THF (1398 μ l) se enfrió a -78°C . A esta mezcla fría se le añadió gota a gota MeMgBr (3,0 M en Et₂O) (466 μ l, 1,398 mmol). Después de 30 min, la reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y la mezcla resultante se dejó descongelar a temperatura ambiente. Cuando alcanzó la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl saturado seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-70 %/Hexanos, 16 min. Producto al 20 %) para proporcionar el Intermedio 326A (12 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 28,4 %). LC-MS: Método H, TR = 1,00 min, MS (ESI) m/z: 302,0, 304,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,10 (s, 1H), 5,33-5,29 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,62-1,58 (m, 3H).

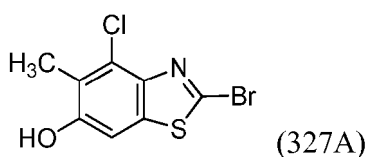
Ejemplo 326:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 326A con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 326 con un rendimiento del 54 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 45-80 % durante 20 min, 100 % durante 5 min). LC-MS: Método H, TR = 1,11 min, MS (ESI) m/z: 410,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,09 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,72 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,49-5,39 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,74 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 327 2-((4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol

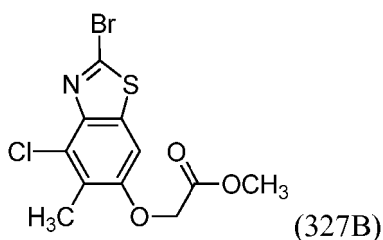


Intermedio 327A: 2-bromo-4-cloro-5-metilbenzo[d]tiazol-6-ol



Este ejemplo se preparó de manera análoga al Intermedio I-44. Por lo tanto, el Intermedio I-56 se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio 327A (rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color rosa claro. LC-MS: Método H, TR = 0,94 min, MS (ESI) m/z: 277,7, 279,7, 281,6 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,19 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).

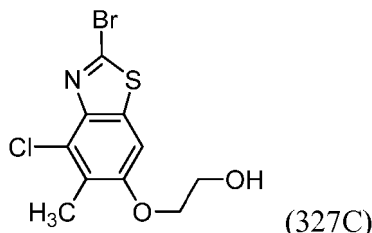
Intermedio 327B: 2-((2-bromo-4-cloro-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo



Este ejemplo se preparó de manera análoga al Intermedio I-49. Por lo tanto, el Intermedio 327A se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio 327B (rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS:

Método H, TR = 1,02 min, MS (ESI) m/z: 350,0, 352,0, 353,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,01 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Intermedio 327C: 2-((2-bromo-4-cloro-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol

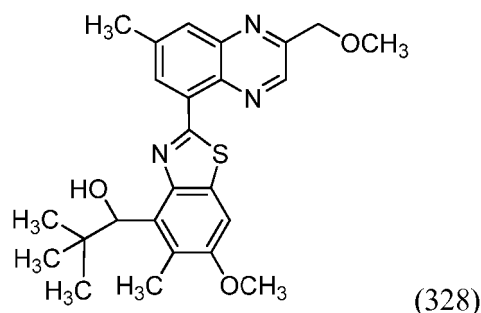


Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio I-51. Por lo tanto, el Intermedio 327B se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio 327C (rendimiento del 82 %) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. LC-MS: Método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z: 321,9, 324,0, 325,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,13 (s, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 4,05 (c, J = 4,9 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,99 (t, J = 6,1 Hz, 1H)

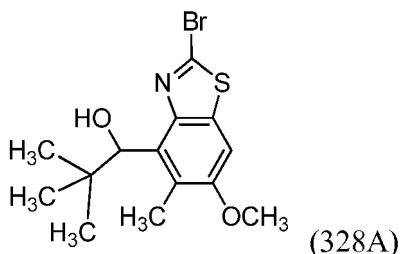
Ejemplo 327:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 327C con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 327 con un rendimiento del 49 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 45-90 % durante 20 min, 100 % durante 5 min). LC-MS: Método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) m/z: 430,1, 432,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,07 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,21 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 1H).

EJEMPLO 328 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (racemato)



Intermedio 328A: 1-(2-bromo-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (racemato)



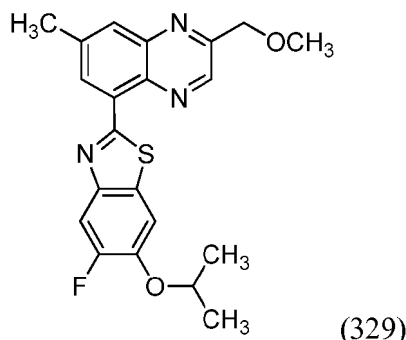
Una solución del Intermedio I-55 (20 mg, 0,070 mmol) en THF (1 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió cloruro de *terc*-butilmagnesio (0,091 ml, 0,091 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a -10 °C y después se inactivó con NH₄Cl saturado. La mezcla resultante después se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-100 %/Hexanos, 16 min. Producto al 16 %) para proporcionar el Intermedio 328A (rac) (8,5 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 35,3 %). LC-MS: Método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) m/z: 344,0, 346,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,12 (s, 1H), 4,96 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).

Ejemplo 328:

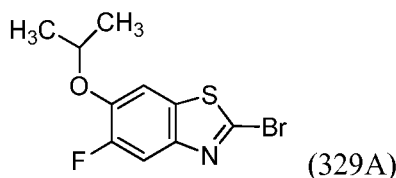
Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla

anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 328A (rac) con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 328 (rac) con un rendimiento del 18 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 65-100 % durante 15 min). LC-MS: Método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z: 452,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,34 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,00 (s, 9H).

EJEMPLO 329 5-fluoro-6-isopropoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



Intermedio 329A: 2-bromo-5-fluoro-6-isopropoxibenzo[d]tiazol



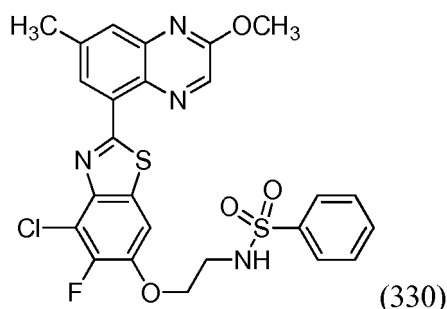
A una solución del Intermedio I-60 (34 mg, 0,137 mmol) en DMF (685 µl) se le añadió 2-yodopropano (68,5 µl, 0,685 mmol) seguido de K₂CO₃ (47,4 mg, 0,343 mmol). Después de 3 h de agitación vigorosa, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró sobre celite, se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-10 %/Hexanos, 16 min. Producto al 3 %) para proporcionar el Intermedio 329A (38 mg, 0,131 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z: 290,1, 292,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,68 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,57 (sept., J = 6,1 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 5,9 Hz, 6H).

Ejemplo 329:

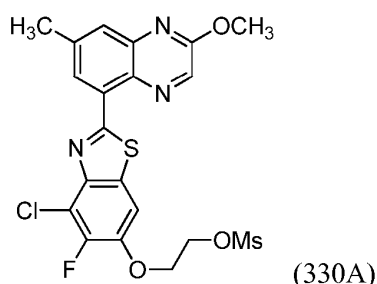
Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 329A con el Intermedio I-2 proporcionó el Ejemplo 329 con rendimiento del 32 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 55-100 % durante 20 min). LC-MS: Método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 398,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,81-4,73 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

EJEMPLO 330
il)oxi)etil)bencenosulfonamida

N-(2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida



Intermedio 330A: metanosulfonato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo

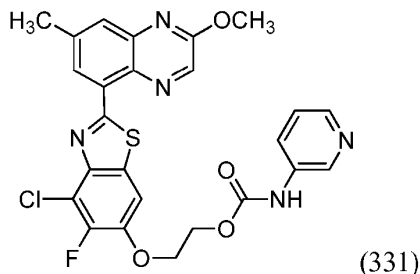


A una solución del Ejemplo 318 (18 mg, 0,043 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió trietilamina (0,012 ml, 0,086 mmol) seguido de anhídrido metanosulfónico (9,71 mg, 0,056 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio 330A (18 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido amorfo de color amarillo. Este material se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) m/z: 498,1, 500,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, THF) δ 8,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 2,0; 0,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,55-4,47 (m, 2H), 4,39-4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Ejemplo 330:

A una solución del Intermedio 330A (8 mg, 0,016 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió bencenosulfonamida (7,58 mg, 0,048 mmol) seguido de K₂CO₃ (11,10 mg, 0,080 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 60-100 % durante 20 min) para proporcionar el Ejemplo 330 (1,6 mg, 2,78 μmol, rendimiento del 17 %). LC-MS: Método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z: 559,1, 561,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,73 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,91 (s a, 2H), 7,77 (s a, 1H), 7,60-7,47 (m, 3H), 7,25 (s a, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,19-4,09 (m, 5H), 3,49 (s a, 2H), 2,67 (s a, 3H).

EJEMPLO 331 piridin-3-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo

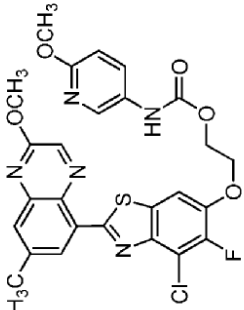
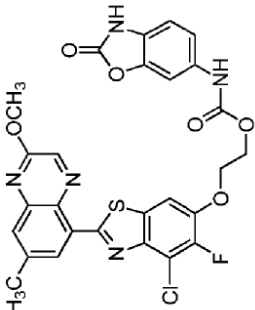
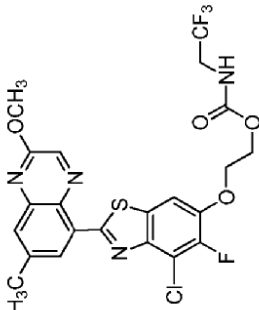


A una suspensión del Ejemplo 318 (75 mg, 0,179 mmol) en THF (3,6 ml) se le añadió una solución de fosgeno (15 % en peso en tolueno) (1,2 ml, 1,790 mmol). Después de 30 min, el intermedio de cloroformiato resultante se concentró para dar un residuo de color amarillo. Este residuo se recogió en THF (3,6 ml) y se añadió piridin-3-amina (50,4 mg, 0,537 mmol) seguido de base de Hunig (313 μl, 1,79 mmol). Después de 5 min más, la mezcla de reacción se concentró, se recogió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 50-100 % durante 10 min) para proporcionar el Ejemplo 331 (17,9 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 18,19 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z: 540,2, 542,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,99 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (s a, 1H), 4,48 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -135,91.

Preparación de Ejemplos de Carbamato

Los siguientes carbamatos se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento general, que es análogo al Ejemplo 331 descrito anteriormente:

A una solución del Quinoxalin-Benzotiazol Alcohol apropiadamente sustituido (1,0 equiv.) en THF (0,05 M) se le añadió una solución de fosgeno (al 15 % en peso en tolueno, 10 equiv.). La solución combinada se agitó a temperatura ambiente durante la cantidad de tiempo designada antes de que el cloroformiato intermedio se concentrara al vacío. Este intermedio se recogió en THF (0,05 M) y se añadió la aminopiridina, anilina o amina apropiadamente sustituida (3,0 equiv.). Después de un minuto de agitación vigorosa, se añadió un exceso de diisopropiletilamina (10 equiv.) o piridina (10 equiv.). Después de 5 min más de agitación, la mezcla resultante se concentró, se recogió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para producir el ejemplo deseado.

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
332		318	1 h	570,1, 572,1	1,20	65-100 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,97 (s a, 2H), 7,88 (s a, 1H), 6,79 (s a, 1H), 6,59 (s a, 1H), 4,62-4,43 (m, 2H), 4,33 (s a, 2H), 4,10 (s a, 3H), 3,80 (s a, 3H), 2,75 (s a, 3H).
333		318	1 h	596,2, 598,2	0,87	55-100 % 23 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,50 (s a, 1H), 9,87 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,54 (s a, 2H), 4,48 (s a, 2H), 4,10 (s a, 3H), 2,67 (s a, 3H).
334		318	1 h	545,1, 547,1	1,21	55-100 % 23 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,82 (s a, 1H), 4,56-4,36 (m, 2H), 4,08 (s a, 2H), 3,83 (s a, 3H), 2,65 (s a, 3H).

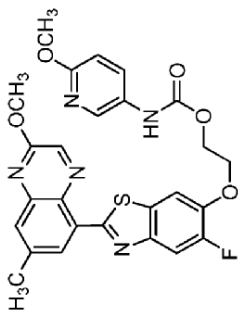
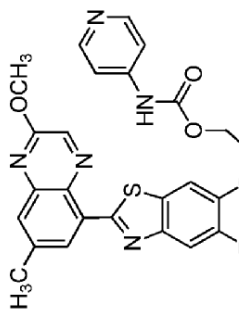
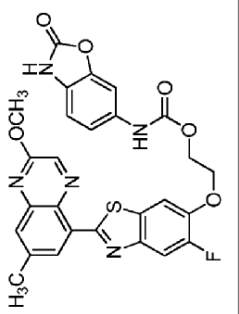
(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
335		318	1 h	540,2, 542,2	1,19	55-95 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,46 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,58 (s a, 2H), 4,48 (s a, 2H), 4,15-4,05 (m, 4H), 2,66 (s, 3H).
336		318	1 h	554,2, 556,2	1,14	40-80 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,23 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,56 (s a, 2H), 4,47 (s a, 2H), 4,17-4,10 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).
337		318	1 h	558,2, 600,2	1,17	50-90 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,91-7,81 (m, 2H), 4,58 (s a, 2H), 4,49 (s a, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

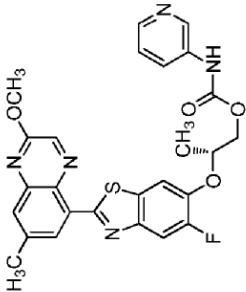
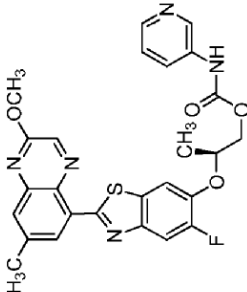
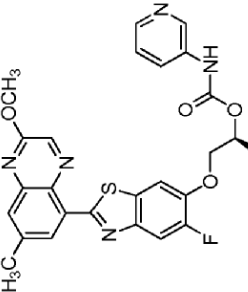
(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
338		318	1 h	622,1, 624,1	1,16	50-90 % 15 min, 100 % 5 min	
339		I-66	1 h	506,2	0,93	40-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,4; 4,5 Hz, 1H), 4,58-4,53 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).
340		I-66	1 h	524,2	1,16	50-85 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,9; 3,2 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

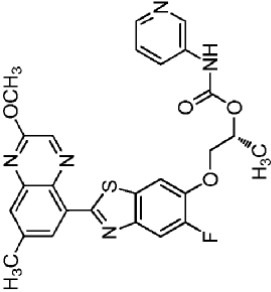
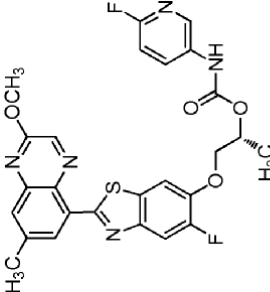
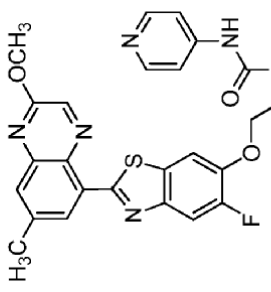
(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
341		I-66	1 h	536.2	1,15	50-65 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,06-7,96 (m, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).
342		I-66	1 h	506.2	0,95	40-80 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 4,59-4,53 (m, 2H), 4,46 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).
343		I-66	1 h	562.2	1,10	45-80 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

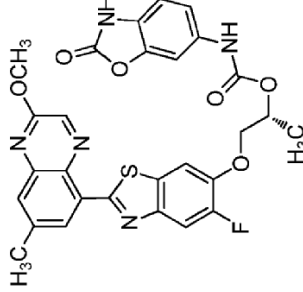
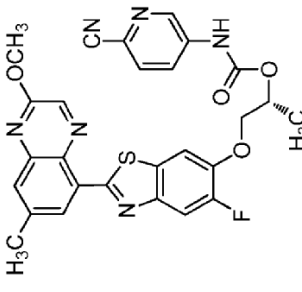
(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
344		I-71	16 h	520,2	0,97	35-75 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,20 (s a, 1H), 8,76-8,70 (m, 2H), 8,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5; 5,0 Hz, 1H), 4,91 (td, J = 6,1, 3,2 Hz, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
345		I-70	16 h	520,2	0,97	50-90 % 20 min, 100 % 6 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,20 (s a, 1H), 8,76-8,70 (m, 2H), 8,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5; 5,0 Hz, 1H), 4,91 (td, J = 6,1, 3,2 Hz, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
346		I-68	24 h	520,2	0,98	45-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,24-8,18 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,3; 4,7 Hz, 1H), 5,27 (td, J = 6,3; 3,2 Hz, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

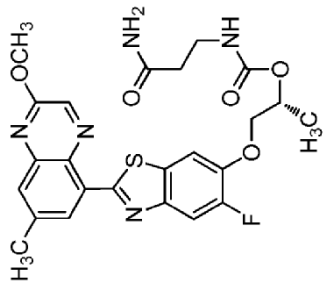
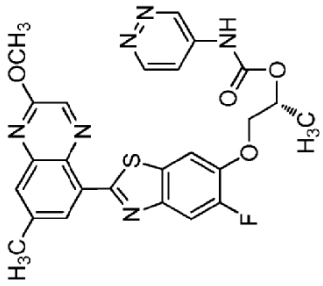
(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
347		I-67	24 h	520,2	0,98	45-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,24-8,18 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,3; 4,7 Hz, 1H), 5,27 (td, J = 6,3; 3,2 Hz, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
348		I-67	24 h	538,2	1,18	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 8,02-7,93 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 5,26 (td, J = 6,3; 3,3 Hz, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
349		I-67	24 h	520,2	0,94	55-95 % 22 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,46 (s a, 3H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (s a, 2H), 5,75-5,75 (m, 1H), 5,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

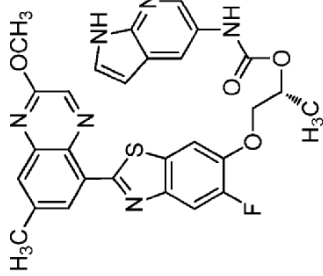
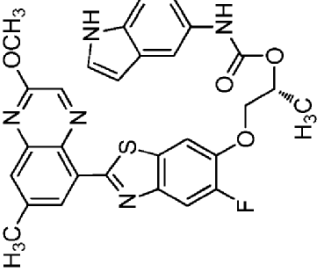
(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
350		I-67	24 h	576.2	1,13	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,47 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,24 (td, J = 6,3; 3,4 Hz, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
351		I-67	24 h	545.2	1,21	45-100 % 25 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77-8,72 (m, 2H), 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,5; 2,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,8; 1,0 Hz, 1H), 5,29 (td, J = 6,3; 3,2 Hz, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

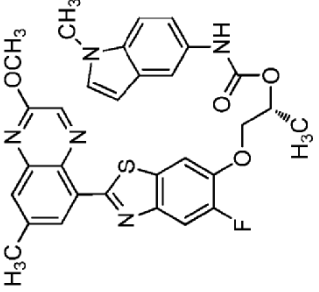
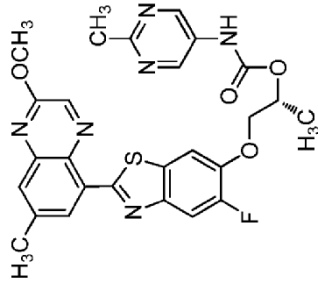
(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
352		I-67	24 h	514,2	1,06	35-75 % 20 min, 75 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,80 (s a, 1H), 5,06 (s a, 1H), 4,19 (s a, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,17 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,24 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
353		I-67	24 h	521,2	1,00	40-80 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 5,8; 2,8 Hz, 1H), 5,31 (td, J = 6,3; 3,0 Hz, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 11,0; 6,1 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

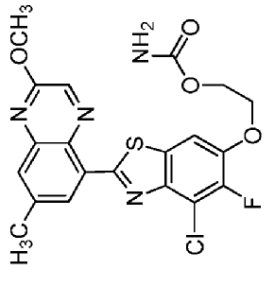
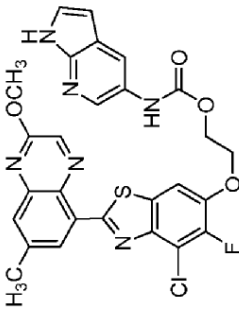
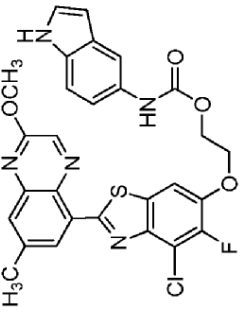
(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
354		I-67	24 h	559,2	1,07	20-100 % 10 min, 100 % 5 min	
355		I-67	24 h	558,2	1,21	20-100 % 10 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,46 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,28 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,34 (s a, 1H), 5,24 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

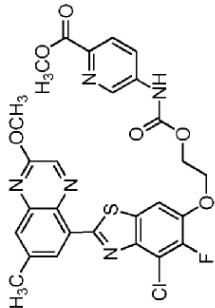
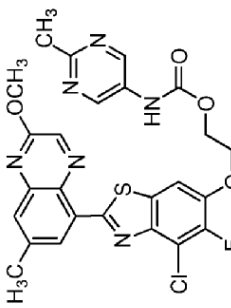
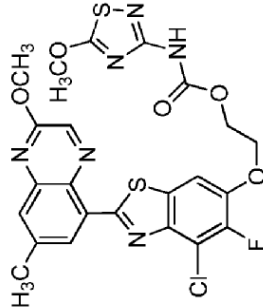
(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
356		I-67	24 h	572,2	1,25	20-100 % 10 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,49 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (s a, 1H), 6,33 (s a, 1H), 5,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,38-4,19 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
357		I-67	24 h	535,2	1,14	40-80 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,03 (s a, 1H), 8,73 (s a, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (s a, 1H), 7,86 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 10,6; 6,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,68 (s a, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

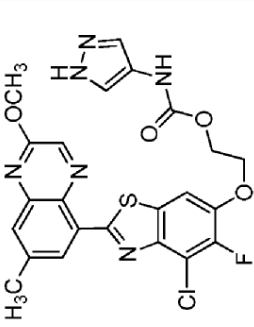
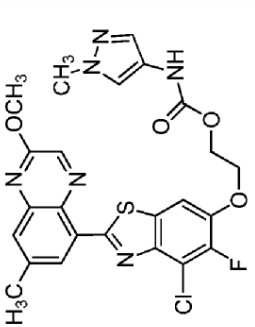
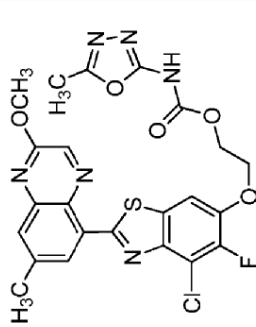
(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
358		318	1 h	463,1, 465,1	1,15	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 6,57 (s a, 2H), 4,36 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 4,09 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).
359		318	1 h	579,2, 581,2	1,09	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49 (s a, 1H), 6,46 (s a, 1H), 4,60 (s a, 2H), 4,52 (s a, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).
360		318	1 h	578,2, 580,2	1,22	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,57 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 7,92 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,21 (s a, 1H), 6,41 (s a, 1H), 4,57 (s a, 2H), 4,48 (s a, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,66 (s a, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
361		318	1 h	598,2, 600,2	1,18	65-95 % 25 min, 95 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (s a, 1H), 4,59 (s a, 2H), 4,34 (s a, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).
362		318	1 h	555,2, 557,2	1,16	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,74-8,61 (m, 3H), 8,47 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,66 (s a, 1H), 4,61-4,52 (m, 2H), 4,35-4,31 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).
363		318	1 h	577,2, 579,2	1,19	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,76 (s a, 1H), 8,57 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,44 (s a, 1H), 4,67 (s a, 2H), 4,43 (s a, 2H), 4,16 (s a, 6H), 2,69 (s a, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
364		318	1 h	529,2, 531,2	1,16	50-80 % 25 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (s a, 2H), 4,55 (s a, 2H), 4,46 (s a, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).
365		318	1 h	543,2, 545,2	1,21	50-90 % 25 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 8,65 (s a, 1H), 8,46 (s a, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,36 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,27 (s a, 1H), 6,49 (s a, 1H), 4,50 (s a, 2H), 4,30 (s a, 2H), 4,05 (s a, 3H), 3,76 (s a, 3H), 2,59 (s a, 3H).
366		318	1 h	545,1, 547,1	1,12	60-90 % 22 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 4,49 (s a, 2H), 4,38 (s a, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
367		318	1 h	607,2, 609,2	1,19	60-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,90 (s a, 2H), 7,75 (s a, 1H), 6,15 (s a, 1H), 4,51 (s a, 2H), 4,43 (s a, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s a, 3H).
368		318	1 h	554,2, 556,2	1,02	50-95 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H), 7,93 (s a, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,33 (s a, 1H), 4,38 (d, J = 9,8 Hz, 4H), 4,22 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).
369		318	1 h	554,2, 556,2	1,01	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,72 (s a, 1H), 8,60-8,51 (m, 3H), 8,11-7,88 (m, 2H), 7,85 (s a, 1H), 7,32 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 15,9 Hz, 4H), 4,30 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
370		I-69	24 h	575,4, 577,4	1,19	60-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,71 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 5,33 (s a, 1H), 4,41 (d, J = 10,68 Hz, 1H), 4,30 (s a, 1H), 4,09 (s a, 3H), 1,43 (d, J = 5,49 Hz, 3H).
371		I-69	24 h	579,4, 581,4	1,22	70-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 7,86-8,00 (m, 3H), 7,76 (s a, 1H), 5,30 (s a, 1H), 4,22-4,46 (m, 2H), 4,06 (s a, 3H), 2,62 (s a, 3H), 1,44 (d, J = 4,88 Hz, 3H).

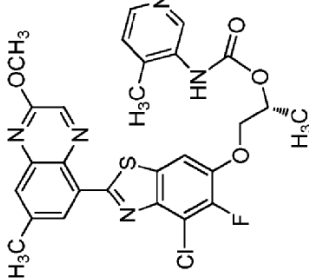
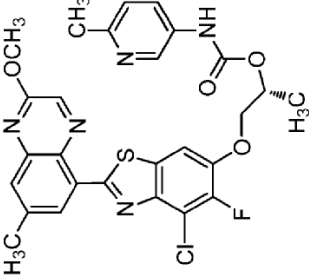
(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
372		I-69	24 h	554,1, 556,1	1,24	60-100 % 13 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s a, 1H), 8,65 (s a, 2H), 8,50 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,86-8,00 (m, 2H), 7,78 (s a, 1H), 7,33 (s a, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,24-4,45 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,43 (d, J = 5,80 Hz, 3H).
373		I-69	24 h	611,1, 613,1	1,20	65-100 % 13 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,63-9,76 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71-7,79 (m, 1H), 7,36-7,49 (m, 1H), 7,05-7,17 (m, 1H), 6,89-6,97 (m, 1H), 4,99-5,34 (m, 1H), 4,23-4,43 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,08-3,19 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,10 Hz, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
374		I-69	24 h	622.2, 624.2	1,36	60-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,74-7,87 (m, 2H), 5,29 (s a, 1H), 4,22-4,47 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,41 Hz, 3H).
375		I-69	24 h	593.2, 595.2	1,15	55-85 % 16 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,43 (s a, 1H), 9,42-9,72 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,84-7,94 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (s a, 1H), 6,37 (s a, 1H), 5,24 (d, J = 3,36 Hz, 1H), 4,19-4,40 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,41 Hz, 3H).

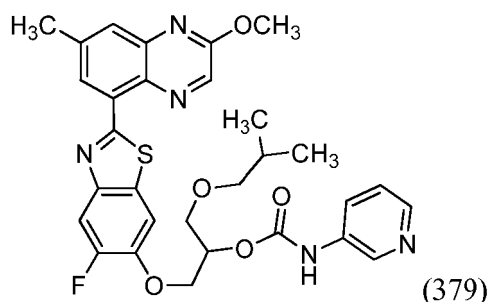
(continuación)

Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
376		I-69	24 h	568,2, 570,2	1,06	40-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (d, J = 5,19 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 3,05; 6,10 Hz, 1H), 4,14-4,41 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,13-2,33 (m, 3H), 1,37 (d, J = 6,41 Hz, 3H).
377		I-69	24 h	568,2, 570,2	1,07	60-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,11-8,68 (m, 3H), 7,59-7,89 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,20-4,48 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,41 Hz, 3H).

(continuación)

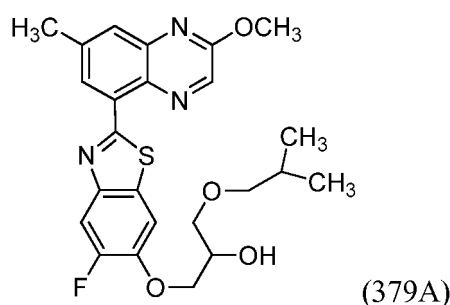
Ej.	Estructura	R-OH	Tiempo	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
378		318	1 h	600,2 602,2	1,28	50-85 % 20 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,48-9,57 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,90-8,00 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,95-7,11 (m, 1H), 6,52-6,68 (m, 1H), 4,25-4,47 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,64 (s a, 2H), 3,34-3,45 (m, 6H), 2,59 (s, 3H).

EJEMPLO 379 piridin-3-ilcarbamato de 1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-3-isobutoxiopropan-2-ilo



5

Intermedio 379A: 1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-3-isobutoxiopropan-2-ol



10 A una suspensión del Intermedio I-64 (15 mg, 0,044 mmol) en THF (1 ml) se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (28,3 mg, 0,088 mmol) seguido de una solución 0,33 M de KOH (0,20 ml, 0,066 mmol). Después, se añadió 2-
 15 (isobutoximetil)oxirano (0,1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 16 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por ISCO (4 g, EtOAc al 0-60 %/Hexanos, 16 min. Producto
 al 25 %) para proporcionar el Intermedio 379A (14 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 54,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z: 472,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,81 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H),
 4,30-4,22 (m, 1H), 4,22-4,15 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,97-1,80 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

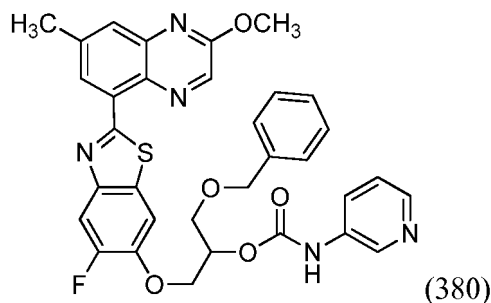
20

Ejemplo 379:

Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento general para carbamatos descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 379A con 3-aminopiridina proporcionó el Ejemplo 379 con un rendimiento del 77 %
 25 después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 45-100 % durante 15 min). LC-MS: Método H, TR = 1,03 min, MS (ESI) m/z: 592,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s a, 1H), 8,79 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 5,42-5,32 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,80 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,84 (dt, J = 13,2; 6,7 Hz, 1H), 0,93-0,81 (m, 6H).

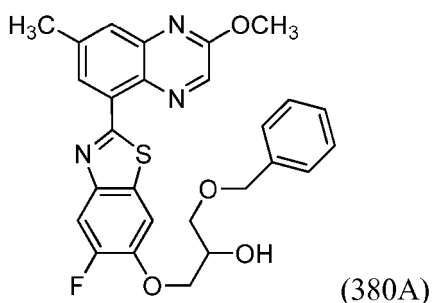
30

EJEMPLO 380 piridin-3-ilcarbamato de 1-(benciloxi)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo



35

Intermedio 380A: 1-(benciloxi)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ol

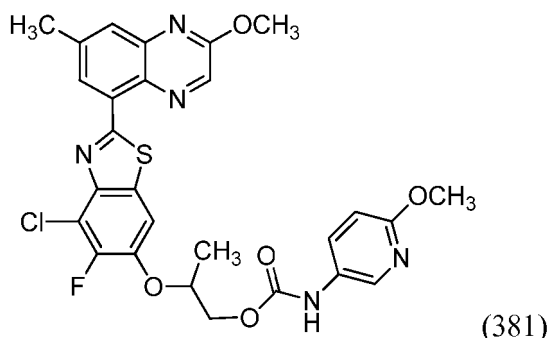


A una suspensión del Intermedio I-64 (15 mg, 0,044 mmol) en THF (1 ml) se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (28,3 mg, 0,088 mmol) seguido de una solución 0,33 M de KOH (0,20 ml, 0,066 mmol). Después, se añadió 2-((benciloxi)metil)oxirano (72,2 mg, 0,439 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 16 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por ISCO (4 g, EtOAc al 0-60 %/Hexanos, 16 min. Producto al 35 %) para proporcionar el Intermedio 380A (16 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 72,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z: 506,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,77-3,68 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 4H).

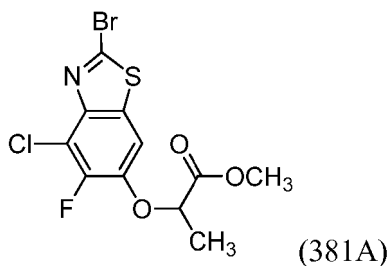
Ejemplo 380:

El Ejemplo 380 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para carbamatos descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 380A con 3-aminopiridina proporcionó el Ejemplo 380 con un rendimiento del 34 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 45-100 % durante 18 min). LC-MS: Método H, TR = 1,02 min, MS (ESI) m/z: 626,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (s a, 1H), 8,74 (s a, 2H), 8,58 (s a, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,07-7,95 (m, 3H), 7,85 (s a, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,39-7,27 (m, 5H), 5,41 (s a, 1H), 4,60 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 4,09 (s a, 3H), 3,86 (s a, 2H), 2,64 (s a, 3H).

EJEMPLO 381 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propilo (racemato)

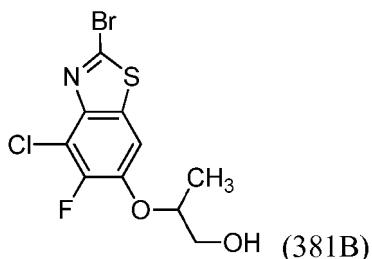


Intermedio 381A: 2-((2-bromo-4-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propanoato de metilo (racemato)



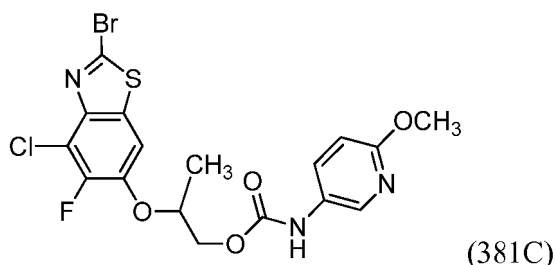
El Intermedio 381A se preparó de manera análoga al Intermedio I-50. Por lo tanto, el Intermedio I-44 se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio 381A (rac) (rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) m/z: 368,0, 370,0, 372,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,81 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Intermedio 381B: 2-((2-bromo-4-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-1-ol (racemato)



El Intermedio 381B se preparó de manera análoga al Intermedio I-51. Por lo tanto, el Intermedio 381A (rac) se hizo reaccionar para proporcionar el Intermedio 381B (rac) (rendimiento del 75 %) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. *LC-MS*: Método H, TR = 1,05 min, MS (ESI) m/z: 339,9, 341,9, 343,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,71 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,64-4,52 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,2 Hz, 3H)

Intermedio 381C: (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de 2-((2-bromo-4-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propilo (racemato)

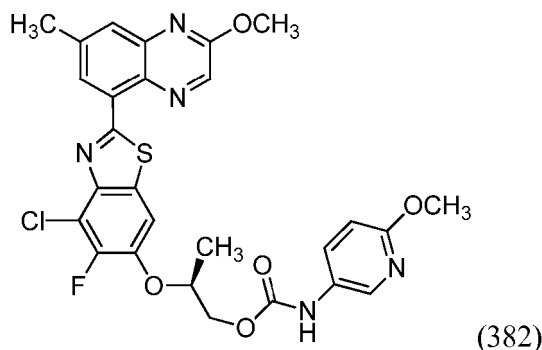


El Intermedio 381C se preparó de acuerdo con el procedimiento general para carbamatos descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 381B (rac) con 3-amino-6-metoxipiridina proporcionó el Intermedio 381C (rac) con un rendimiento del 90 %. *LC-MS*: Método H, TR = 1,11 min, MS (ESI) m/z: 489,9, 491,9, 493,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,05 (s a, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,53 (s a, 1H), 4,76-4,59 (m, 1H), 4,36 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 381:

El Ejemplo 381 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para quinoxalin-benzotiazoles descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 381C (rac) con el Intermedio I-9 proporcionó el Ejemplo 381 (rac) con un rendimiento del 23 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 55-95 % durante 30 min). *LC-MS*: Método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z: 584,1, 586,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (s a, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,92 (td, J = 6,2; 3,3 Hz, 1H), 4,46-4,27 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H)

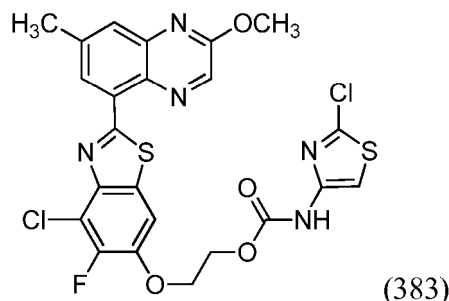
EJEMPLO 382 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (S)-2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propilo



Este ejemplo se preparó sometiendo el Ejemplo 381 (rac) a condiciones de cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Berger Multigram II SFC, Chiralpak OJ, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, EtOH al 45 %/DEA al 0,1 %/CO₂ al 55 %, caudal de 40 ml/min) para dar el Ejemplo 382 como segundo enantiómero en eluir. La estereoquímica absoluta de este ejemplo se asignó por analogía con otros enantiómeros biológicamente activos de la misma serie. *LC-MS*: Método H,

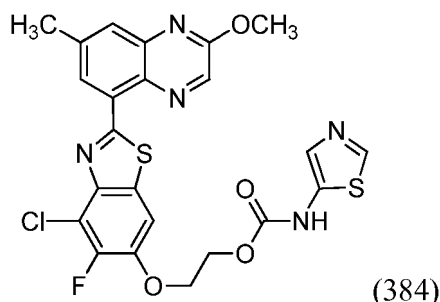
TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z: 584,1, 586,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (s a, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,92 (td, J = 6,2; 3,3 Hz, 1H), 4,46-4,27 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

- 5 EJEMPLO 383 (2-clorotiazol-4-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo



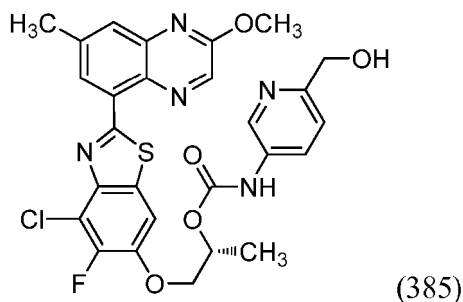
- 10 A una suspensión del Ejemplo 318 (12 mg, 0,029 mmol) y ácido 2-clorotiazol-4-carboxílico (9,35 mg, 0,057 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió trietilamina (7,97 µl, 0,057 mmol) seguido de difenilfosforil azida (15,73 mg, 0,057 mmol). Después, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 60-100 % durante 20 min, parada al 100 % durante 10 min) para proporcionar el Ejemplo 383 con un rendimiento del 20 %. LC-MS: Método H, TR = 1,35 min, MS (ESI) m/z: 580,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (s a, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,92 (td, J = 6,2; 3,3 Hz, 1H), 4,46-4,27 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

- 20 EJEMPLO 384 tiazol-5-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo

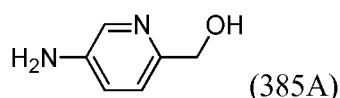


- 25 El Ejemplo 384 se preparó de manera análoga al Ejemplo 383. Por lo tanto, el Ejemplo 318 se hizo reaccionar con ácido tiazol-5-carboxílico para proporcionar el Ejemplo 384 (rendimiento del 3 %) después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 40-80 % durante 20 min, parada al 100 % durante 5 min). LC-MS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z: 546,1, 548,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,66-8,85 (m, 1H), 8,53-8,62 (m, 1H), 8,38-8,51 (m, 1H), 7,71-7,85 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 4,67 (s a, 2H), 4,41 (s a, 2H), 4,14 (s a, 3H), 2,68 (s a, 3H).

- 30 EJEMPLO 385 (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo

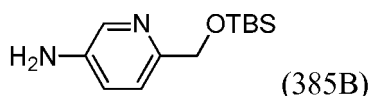


- 35 Intermedio 385A: (5-Aminopiridin-2-il)metanol



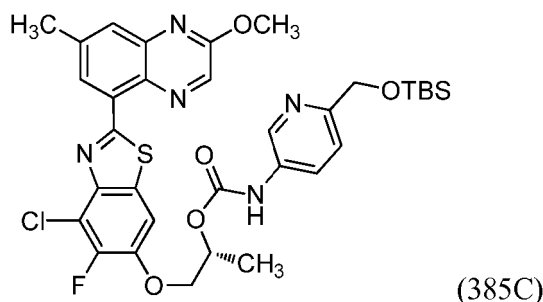
A una suspensión de 5-aminopicolinato de metilo (70 mg, 0,460 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de LAH (1 M en THF) (0,920 ml, 0,920 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de 16 h, la reacción se interrumpió con agua (0,1 ml) a 0 °C. Posteriormente, se añadió una solución de hidróxido sódico (2 N, 0,1 ml) seguido de una cantidad adicional de agua (0,3 ml). Se añadió sulfato de magnesio y la mezcla se agitó durante 1 hora antes de que se filtrara sobre una capa de celite y se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio 385A (35 mg, 0,282 mmol, rendimiento del 61,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se llevó a continuación sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 0,44 min, MS (ESI) m/z: 125,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80-7,88 (m, 1H), 7,05-7,16 (m, 1H), 6,83-6,96 (m, 1H), 4,88-5,04 (m, 1H), 4,27-4,41 (m, 2H).

Intermedio 385B: 6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-amina



A una solución agitada del Intermedio 385A en bruto (225 mg, 1,812 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió TBDMS-Cl (410 mg, 2,72 mmol) seguido de imidazol (222 mg, 3,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de concentrarse y se purificó por ISCO (24 g, EtOAc al 0-100 %/Hexanos, 15 min. Producto al 65 %) para proporcionar el Intermedio 385B (132 mg, 0,554 mmol, rendimiento del 30,5 %), en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 0,81 min, MS (ESI) m/z: 239,4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,77-6,91 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Intermedio 385C: (6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo

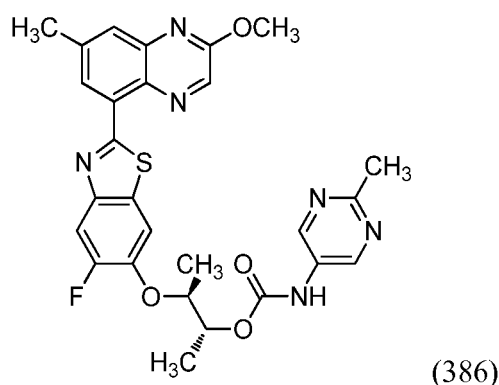


Este intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento general para carbamatos descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio I-69 con el Intermedio 385B proporcionó el Intermedio 385C, que se llevó a la reacción de desprotección de sililo posterior. LC-MS: Método H, TR = 1,26 min, MS (ESI) m/z: 698,5, 700,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 385:

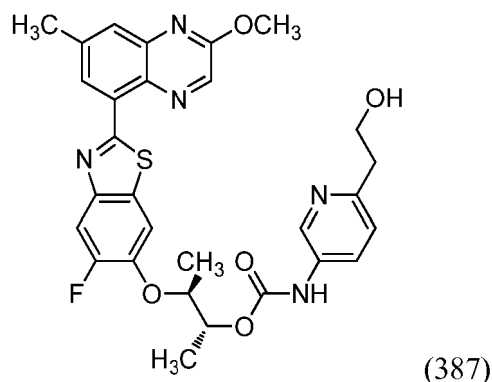
El Intermedio 385C se concentró y se redisolvió en 10 ml de una mezcla de MeOH (9,5 ml) y HCl 12 M (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante 10 minutos antes de concentrarse y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 50-100 % durante 10 min, parada al 100 % durante 10 min) para proporcionar el Ejemplo 385 con un rendimiento global del 9 % en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z: 584,3, 586,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69-9,99 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60-8,65 (m, 1H), 8,53-8,57 (m, 1H), 8,02-8,10 (m, 1H), 7,82-7,93 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 1H), 5,21-5,37 (m, 2H), 4,46-4,52 (m, 2H), 4,38-4,45 (m, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 2,67 (s, 4H), 1,43 (d, J = 6,38 Hz, 3H).

EJEMPLO 386 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



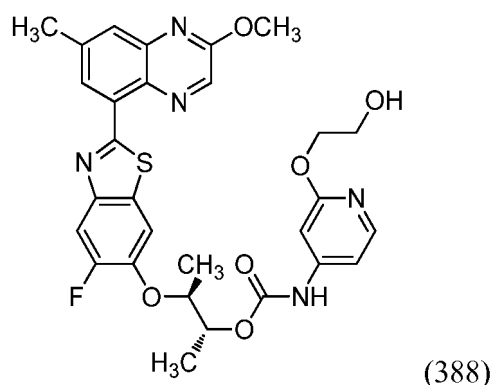
El Ejemplo 386 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para carbamatos descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio I-72 con 2-metilpirimidin-5-amina y piridina proporcionó el Ejemplo 386 con un rendimiento del 46 % después de la purificación por HPLC prep. (Método D, 50-100 % durante 10 min, parada al 100 % durante 8 min). LC-MS: Método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 549,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,74 (s, 2H), 8,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,85 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 6,51 (s a, 1H), 5,18 (dd, J = 6,5; 3,0 Hz, 1H), 4,69-4,59 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 387 (6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



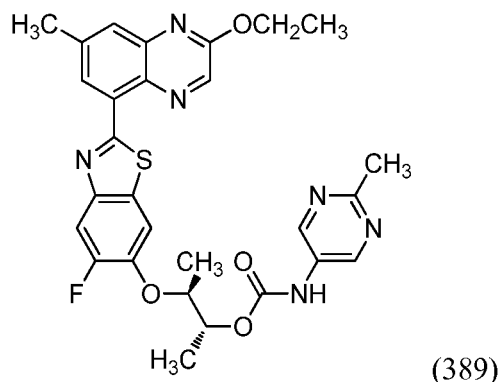
El Ejemplo 387 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para carbamatos descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio I-72 con 6-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-amina proporcionó el intermedio protegido con TBS del producto deseado. La mezcla de reacción en bruto se concentró y se recogió en una mezcla 20:1 de MeOH/HCl concentrado para producir la desprotección de sililo deseada y proporcionó el Ejemplo 387 con un rendimiento del 46 % después de la purificación por HPLC prep. (Método D, 50-100 % durante 10 min, parada al 100 % durante 8 min). LC-MS: Método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z: 578,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,79 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,10 (cd, J = 6,5, 2,9 Hz, 1H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,67 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,39 (m, 6H).

EJEMPLO 388 (2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



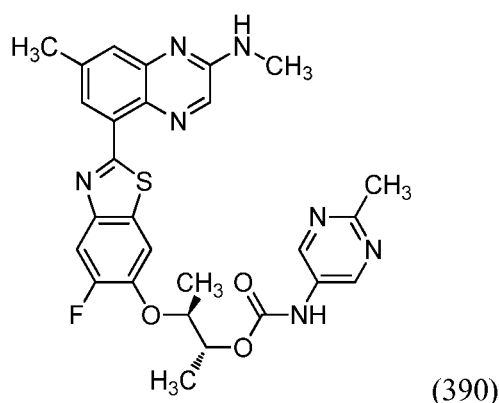
El Ejemplo 388 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para carbamatos descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio I-72 con 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etoxi)piridin-4-amina proporcionó el intermedio protegido con TBS del producto deseado. Se añadió exceso de TBAF (10 equiv, 1 M en THF) a la mezcla de reacción en bruto para proporcionar el Ejemplo 388 con un rendimiento del 26 % después de la purificación por HPLC prep. (Método D, 50-100 % durante 10 min, parada al 100 % durante 8 min). LC-MS: Método H, TR = 1,06 min, MS (ESI) m/z: 594,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,99 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 5,7; 1,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,10-5,00 (m, 1H), 4,76-4,67 (m, 2H), 4,12 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,58 (c, J = 5,4 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,32 (m, 6H).

EJEMPLO 389 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



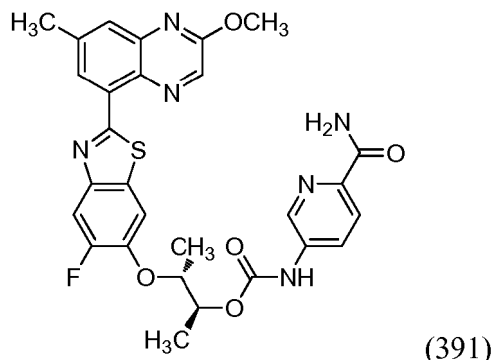
A una solución del Intermedio I-73 (30 mg, 0,051 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadió etanol (0,5 ml, 8,56 mmol) seguido de hidruro sódico (20,53 mg, 0,513 mmol, suspensión al 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente antes de que se inactivara con NH₄Cl saturado (~0,15 ml). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se filtró sobre celite, se concentró, se recogió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC prep. (Método D, 50-100 % durante 10 min, parada al 100 % durante 8 min) para proporcionar el Ejemplo 389 (17,7 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) m/z: 563,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s a, 1H), 8,71 (s a, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 6,7; 2,4 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,49 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H-enterrado bajo d-DMSO), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,38 (m, 6H).

EJEMPLO 390 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(7-metil-2-(metilamino)quinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



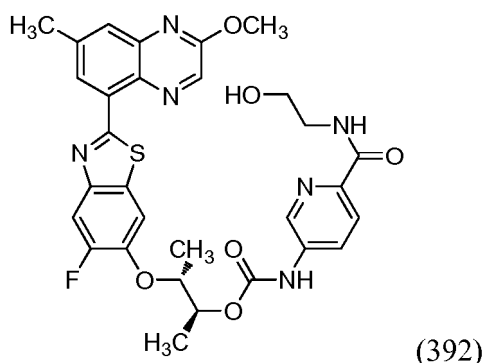
A un vial cargado con el Intermedio I-73 (10 mg, 0,017 mmol) se le añadió metanamina (solución al 33 % en EtOH) (1 ml, 8,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de concentrarse y se purificó por HPLC prep. (Método D, 50-100 % durante 10 min, parada al 100 % durante 8 min) para proporcionar el Ejemplo 390 (17,7 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color amarillo. *LC-MS*: Método H, TR = 0,92 min, MS (ESI) m/z: 548,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s a, 1H), 8,72 (s a, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,10 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,50 (s, 3H-enterrado bajo d-DMSO), 1,38 (m, 6H).

EJEMPLO 391 (6-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



A un vial cargado con el Intermedio I-74 (20 mg, 0,034 mmol) se le añadió amoniaco (solución 7 M en MeOH) (1 ml, 14,00 mmol). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante 24 h antes de concentrarse y se purificó por HPLC prep. (Método D, 50-100 % durante 10 min, parada al 100 % durante 8 min) para proporcionar el Ejemplo 391 (8 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. *LC-MS*: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z: 577,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s a, 1H), 8,71-8,61 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,98-7,89 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (s a, 1H), 5,12 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,39 (m, 6H).

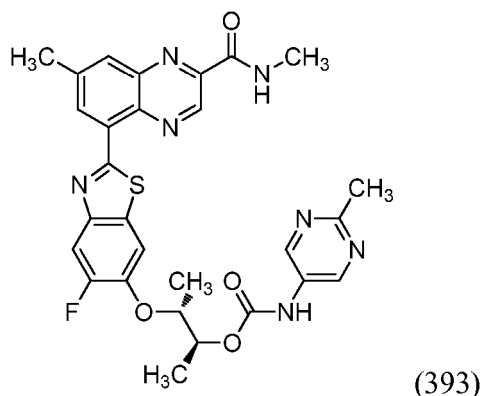
EJEMPLO 392 (6-((2-hidroxietil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



A una solución del Intermedio I-74 (10 mg, 0,017 mmol) en THF (1 ml) se le añadió etanolamina (0,1 ml). La mezcla

de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h antes de concentrarse y se purificó por HPLC prep. (Método D, 50-100 % durante 10 min, parada al 100 % durante 8 min) para proporcionar el Ejemplo 392 (8,7 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z: 621,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,15 (s a, 1H), 8,63 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,53-8,43 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 5,11 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,81 (s a, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,48 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,38 (m, 6H).

EJEMPLO 393 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(7-metil-2-(metilcarbamoyl)quinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

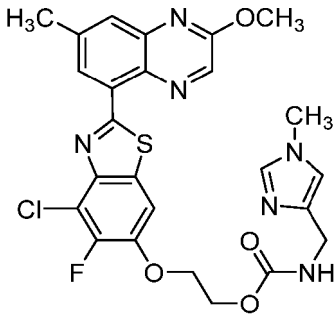
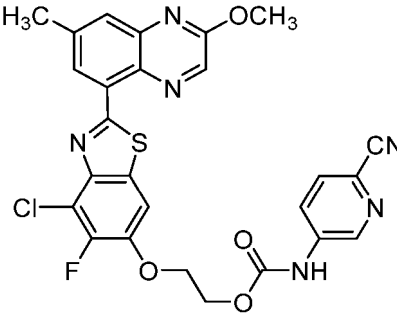
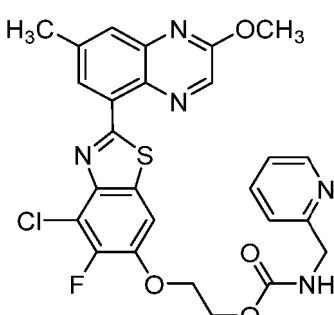


A una solución del Intermedio I-75 (13 mg, 0,022 mmol) en THF (1 ml) se le añadió metanamina (solución al 33 % en EtOH) (0,2 ml, 1,60 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h antes de concentrarse y se purificó por HPLC prep. (Método D, 50-100 % durante 10 min, parada al 100 % durante 8 min) para proporcionar el Ejemplo 393 (5 mg, 0,008 mmol, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 0,99 min, MS (ESI) m/z: 576,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 9,07 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,73 (s a, 2H), 8,11-8,01 (m, 2H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,98-2,90 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,52 (s a, 3H), 1,40 (m, 6H).

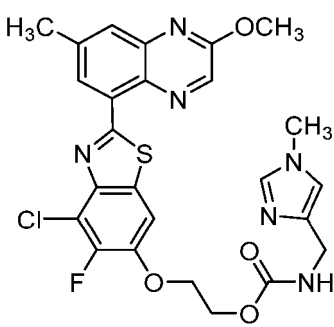
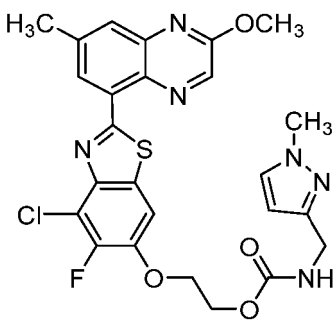
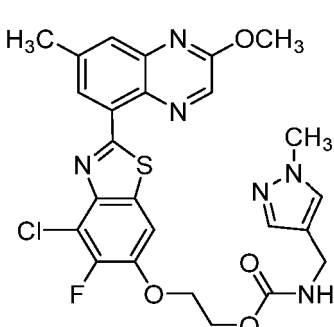
Preparación de Ejemplos de Carbamato

Los carbamatos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento general, que es análogo al Intermedio I-82 descrito anteriormente:

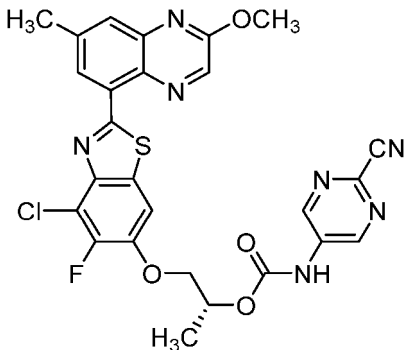
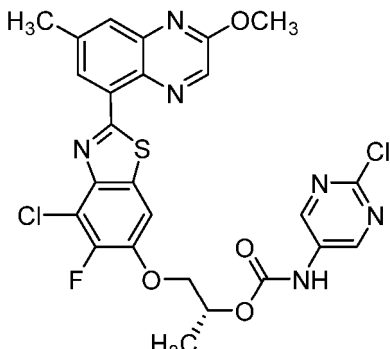
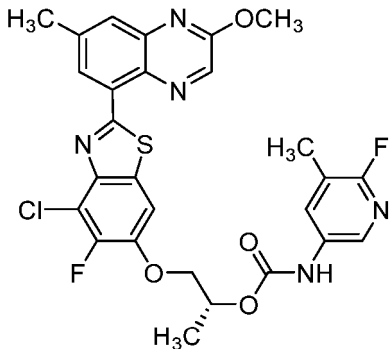
A una solución del quinoxalin-benzotiazol alcohol apropiadamente sustituido (1,0 equiv.) en THF (0,05 M) se le añadió una solución de fosgeno (al 15 % en peso en tolueno, 10 equiv.). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el cloroformiato intermedio se concentró al vacío. Después, este cloroformiato intermedio se recogió en THF (0,05 M) y se añadió gota a gota a una solución premezclada de piridina (10 equiv.) y el amino-heterociclo o amina apropiadamente sustituida (3,0 equiv.) en THF (0,05 M) o DCM (0,05) (el que ofreciera la mejor solubilidad del reactivo). Después de 10 min de agitación, la mezcla combinada se concentró y se purificó por HPLC preparativa para producir el ejemplo deseado.

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
394		I-67	568,3	1,13	30-65 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,14 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,13-5,04 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,31-3,16 (m, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,73 (quint., J = 6,7 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
395		318	565,2, 567,3	1,22	60-100 % 20 min, 100 % 8 min	-
396		318	545,2, 556,2	1,02	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,46 (s a, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,88 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,73 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 4,39 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 4,28 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,62 (s, 3H)

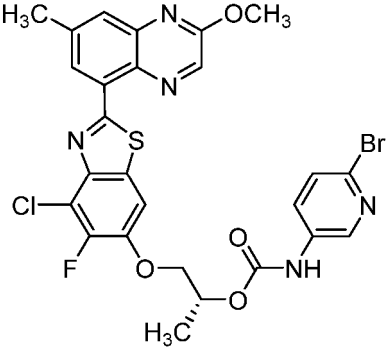
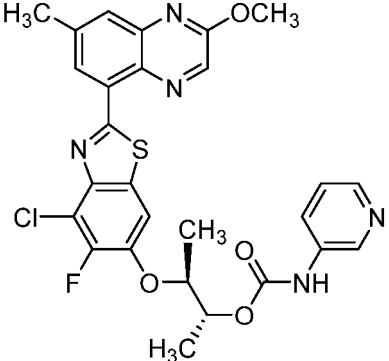
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
397		318	557,2, 559,3	1,21	45-90 % 30 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,72 (s a, 1H), (s a, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,31 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 4,00 (m, 5H), 3,47 (s a, 3H), 2,56 (s, 3H)
398		318	557,2, 559,2	1,21	45-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,33 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,20 (a, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,19 (s a, 1H), 4,46 (s a, 2H), 4,32 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,27 (s a, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)
399		318	557,2, 559,2	1,18	45-80 % 20 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,31 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,97 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)

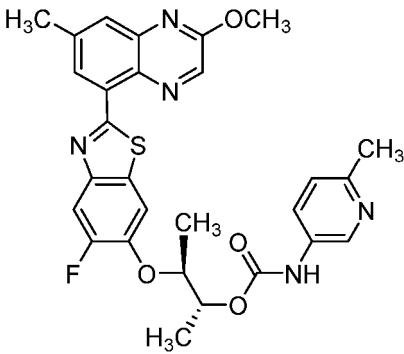
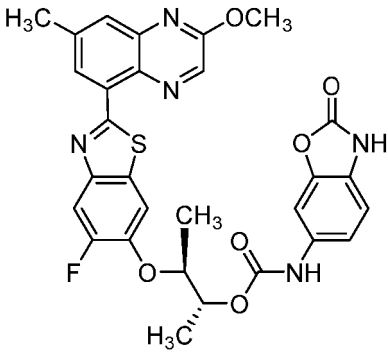
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
400		I-69	580,2, 582,2	1,30	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,04 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86 (1H), 5,36 (s a, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 10,8; 6,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
401		I-69	590,2, 592,2	1,34	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,27 (td, J = 6,3; 3,0 Hz, 1H), 4,44- 4,39 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 10,9; 5,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
402		I-69	586,1, 588,1	1,35	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,31 (s a, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 10,4; 6,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

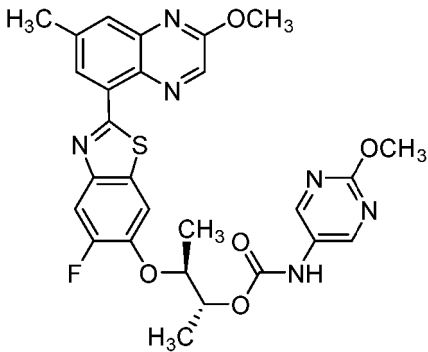
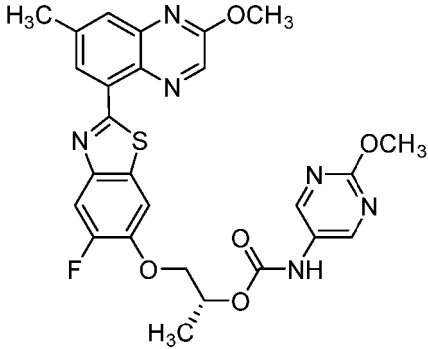
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
403		I-69	632,0, 634,0, 636,0	1,30	60-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (400 MHz, THF) δ 9,25 (s a, 1H), 8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,7; 2,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,42- 5,26 (m, 1H), 4,44-4,27 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,55-1,49 (m, 3H)
404		I-81	568,2, 570,2	1,10	40-80 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s a, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,45 (s a, 1H), 5,08 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

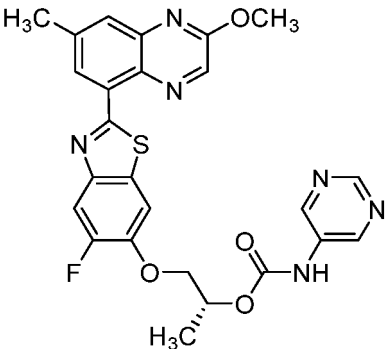
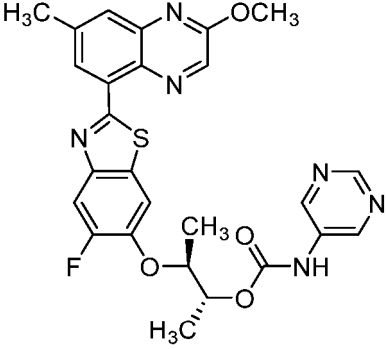
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
405		I-72	548,1	1,05	15-100 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,77 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,38 (m, 6H)
406		I-72	590,1	1,22	25-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,47 (s, 1H), 9,67 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,77 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H)

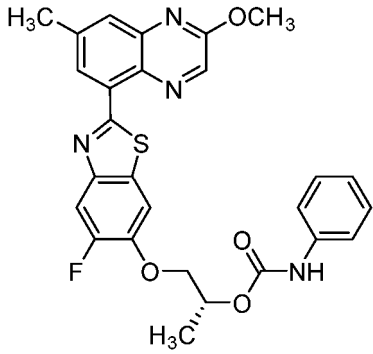
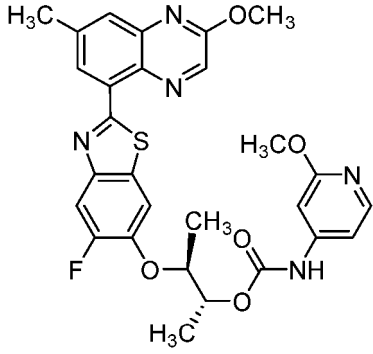
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
407		I-72	565,1	1,26	50-100 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (s a, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,15 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,48-1,40 (m, 6H)
408		I-67	551,1	1,22	50-100 % 12 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,91 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (s a, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 5,23 (s a, 1H), 4,38- 4,31 (m, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
409		I-67	521,1	1,22	45-78 % 25 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,20 (s a, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,0; 0,9 Hz, 1H), 5,35- 5,22 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
410		I-72	535,1	1,25	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s a, 1H), 8,87 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,0; 0,9 Hz, 1H), 5,14 (cd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 4,87- 4,77 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,44-1,38 (m, 6H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
411		I-67	519,2	1,27	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,00 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,1 Hz, 3H)
412		I-72	564,1	1,12	70-100 % 20 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,09 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,01 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,39 (m, 6H)

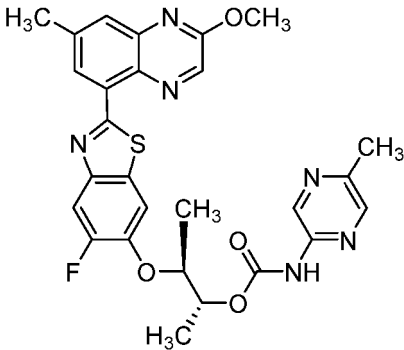
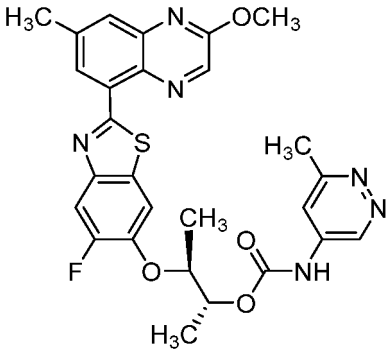
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
413		I-72	535,1	1,06	40-95 % 21 min, 100 % 6 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,54 (s a, 1H), 9,19 (s a, 1H), 9,00 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,81 (s a, 2H), 5,16 (s a, 1H), 4,81 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,41 (d, J = 5,8 Hz, 6H)
414		I-72	577,2	1,27	45-100 % 10 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (s a, 1H), 8,72 (s a, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,09 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,71 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,66 (sext., J = 7,3 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 5,8 Hz, 6H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

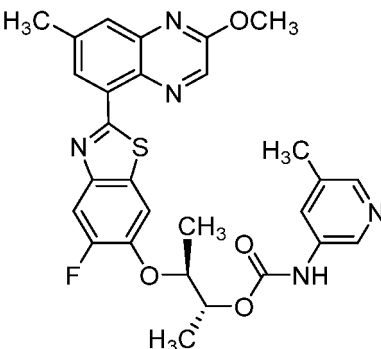
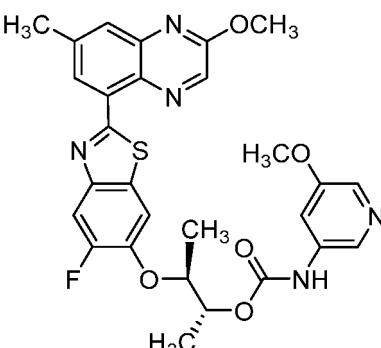
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
415		I-72	603,1	1,31	60-100 % 22 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s a, 1H), 9,01 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,14 (dd, J = 6,6; 2,2 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,40 (d, J = 5,7 Hz, 6H)
416		I-72	549,2	1,11	55-95 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,64 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,50 (s, 3H- enterrado bajo d- DMSO), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
417		I-72	549,2	1,27	60-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,72 (s a, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 5,19 (dd, J = 6,4; 2,7 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
418		I-72	549,1	1,15	50-100 % 19 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,04 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,20- 5,09 (m, 1H), 4,82 (dd, J = 6,4; 2,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,51 (s a, 3H- enterrado bajo señal de d- DMSO), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 6H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
419		I-72	548,2	1,26	25-100 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,19 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99- 7,91 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 5,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,41 (d, J = 4,6 Hz, 6H)
420		I-72	564,2	1,28	30-100 % 15 min, 100 % 5 min (Mét. C)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,08-8,00 (m, 2H), 7,96 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (s a, 1H), 5,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,40 (t, J = 5,3 Hz, 6H)

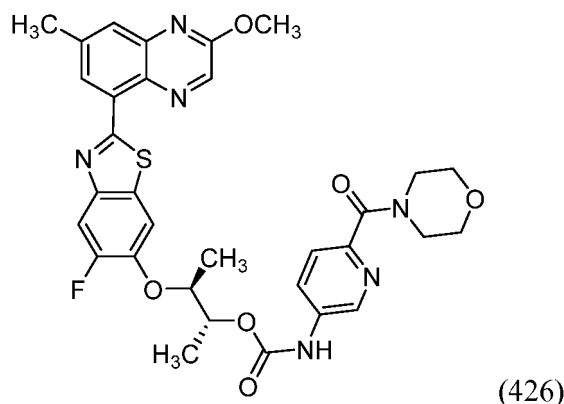
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
421		I-72	559,3	1,49	50-100 % 10 min, 100 % 10 min (Mét. C)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,27 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,1 Hz, 6H)
422		I-72	578,2	1,45	60-100 % 10 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,50 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (s a, 1H), 5,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,6 Hz, 6H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
423		I-72	534,0	1,00	60-100 % 20 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,93 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,1; 4,7 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,41 (t, J = 6,3 Hz, 6H)
424		I-66	520,9	1,10	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,16 (s a, 1H), 8,77 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 8,59 (s, 1H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 4,57 (s a, 2H), 4,46 (s a, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)
425		I-81	582,9, 584,9	1,26	60-100 % 20 min, 100 % 7 min (Mét. C)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,95 (s a, 1H), 8,78-8,67 (m, 3H), 8,57 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,13 (dd, J = 6,6; 2,3 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H)

EJEMPLO 426 (6-(morfolin-4-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



5

A un vial cargado con el Intermedio I-74 (10 mg, 0,017 mmol) se le añadió DCM (1 ml). A esta solución se le añadió cloruro de magnesio (16,09 mg, 0,169 mmol) seguido de morfolina (0,1 ml, 1,148 mmol). La mezcla resultante se cerró herméticamente, se agitó vigorosamente y se calentó a 65 °C durante una noche antes de que se diluyera con EtOAc, se filtró sobre Celite, se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método C, 25-100 % durante 15 min, parada al 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 426 (9,6 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 86 %). LC-MS: Método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 647,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,62 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,52 (s a, 4H), 1,39 (m, 6H).

15

Preparación de Ejemplos de Amida

Las amidas de la tabla adjunta se prepararon de acuerdo con los tres siguientes procedimientos generales, que son análogos a los usados para sintetizar los Ejemplos 391-392 y 426 descritos anteriormente.

20

Amida primarias: A un vial cargado con el hetero-aril éster apropiadamente sustituido (1,0 equiv.) se le añadió amoníaco (solución 7 M en MeOH) (0,02 M). La mezcla resultante se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante una noche antes de concentrarse y se purificó por HPLC prep. (Método D a menos que se indique otra cosa) para proporcionar el ejemplo deseado.

25

Amidas secundarias: A una solución del hetero-aril éster apropiadamente sustituido (1,0 equiv.) en THF (0,02 M) se le añadió la amina deseada (100 equiv.). La mezcla resultante se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante una noche antes de concentrarse y se purificó por HPLC prep. (Método D a menos que se indique otra cosa) para proporcionar el ejemplo deseado.

30

Amidas terciarias: A una solución del hetero-aril éster apropiadamente sustituido (1,0 equiv.) en DCM (0,02 M) se le añadió MgCl₂ (10 equiv.) seguido de la amina deseada (100 equiv.). La mezcla resultante se cerró herméticamente, se agitó vigorosamente y se calentó a 65 °C durante una noche antes de que se diluyera con EtOAc, se filtró sobre Celite, se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método D a menos que se indique otra cosa) para proporcionar el ejemplo deseado.

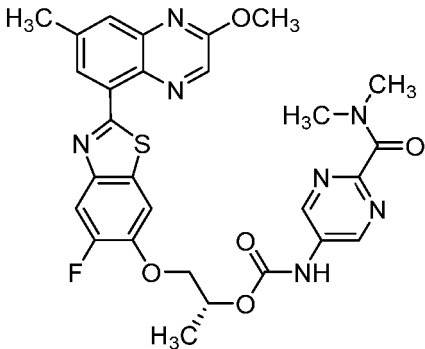
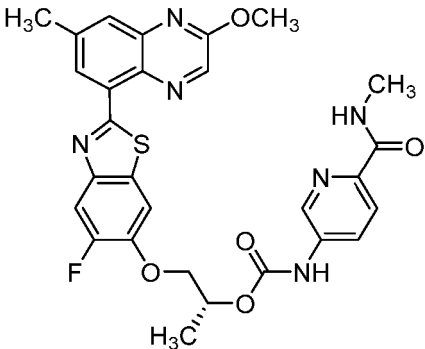
30

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
427		I-87	597,1, 599,2	1,16	45-95 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,44 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,57 (s a, 1H), 5,30 (s a, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,1 Hz, 3H)
428		I-87	611,1, 613,1	1,17	45-95 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,42 (s, 1H), 8,71-8,63 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 10,5; 6,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,78 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

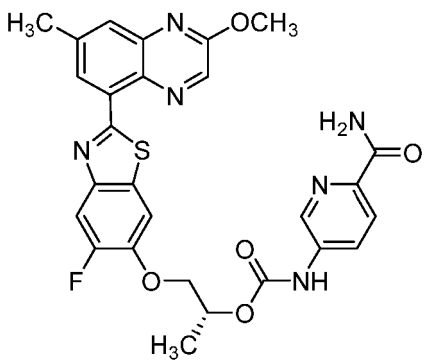
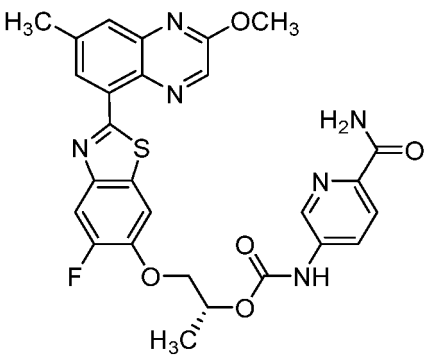
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
429		I-84	564,1	1,10	60- 100 % 13 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (s a, 1H), 5,32-5,17 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,29- 4,21 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
430		I-84	578,1	1,12	50- 100 % 10 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,97 (s, 2H), 8,77-8,69 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 10,7; 6,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,78 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

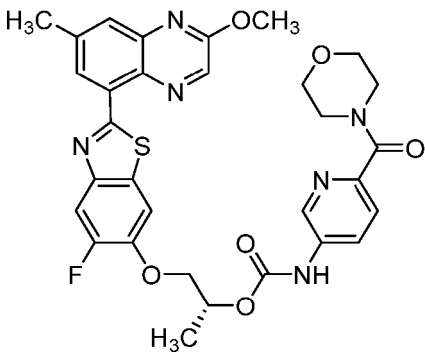
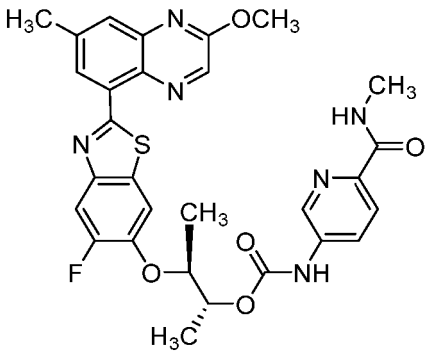
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
431		I-84	592,2	1,15	60-100 % 13 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s a, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
432		I-82	577,2	1,17	15-100 % 20 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,26 (s a, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,59 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 5,27 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,77 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

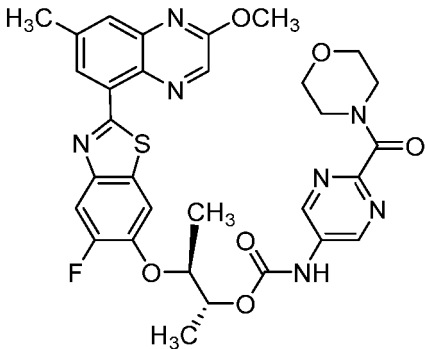
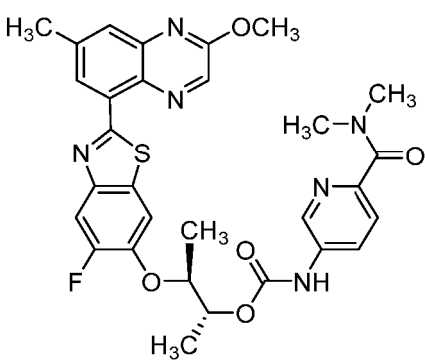
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
433		I-82	563,1	1,15	25-65 % 20 min, 100 % 9 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,24 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,95-7,85 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (s a, 1H), 5,27-5,19 (m, 1H), 4,36-4,29 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
434		I-82	591,1	1,16	10-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,19 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02-7,89 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H)

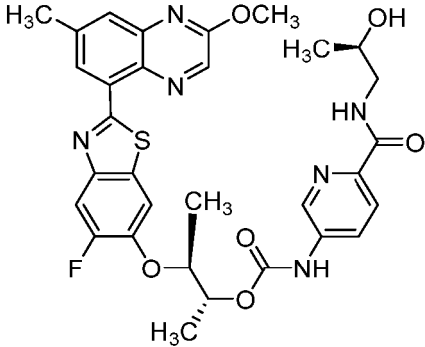
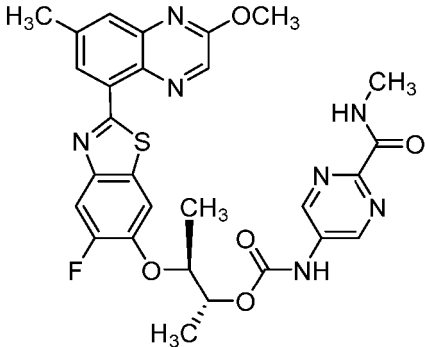
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
435		I-82	633,1	1,17	10-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,22 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,7; 6,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
436		I-74	591,1	1,18	25-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,55 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,39 (m, 6H)

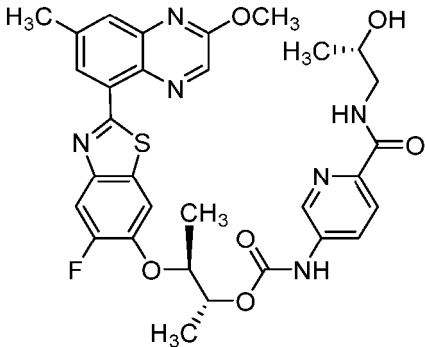
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
437		I-86	648,2	1,18	20- 100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,25 (s a, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 3,40 (s a, 2H), 3,17-3,08 (s a, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (m, 6H)
438		I-74	605,2	1,19	40- 80 % 20 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,38 (m, 6H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
439		I-74	635,2	1,18	25- 100 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,19 (s a, 1H), 8,71-8,64 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 1H), 4,87-4,77 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,75 (dt, J = 11,7; 5,6 Hz, 1H), 3,34 (s a, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,40 (m, 6H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
440		I-86	592,1	1,15	30- 80 % 18 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 2H), 8,71 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,13 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,76 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 6H)

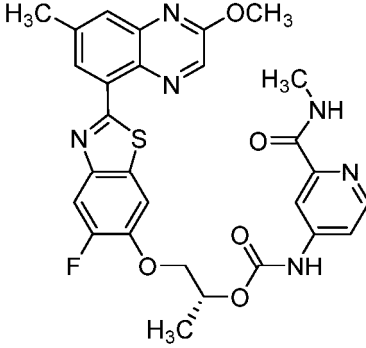
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
441		I-74	635,2	1,19	45-90 % 22 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,18 (s a, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,75 (dt, J = 11,3; 5,6 Hz, 1H), 3,29 (dt, J = 12,4; 6,1 Hz, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,39 (t, J = 5,3 Hz, 6H), 1,04 (d, J = 6,1 Hz, 3H)

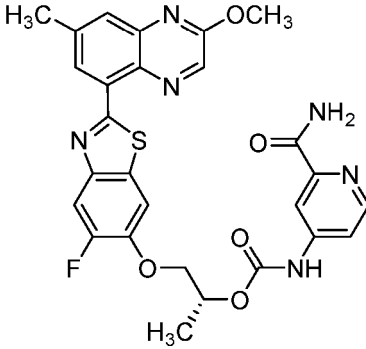
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
442		I-83	607,1	1,08	45-90 % 20 min, 100 % 8 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,69 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 5,5; 1,8 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,57 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

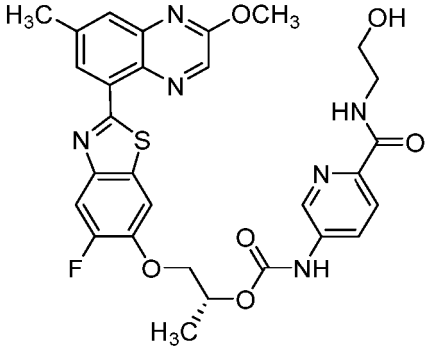
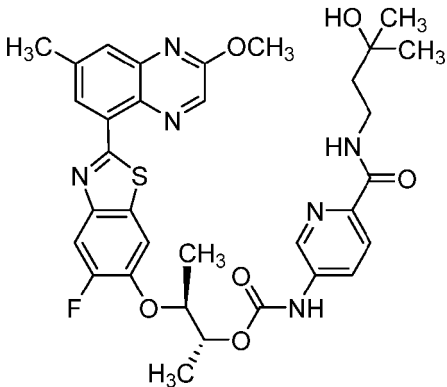
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
443		I-83	577,1	1,12	50- 100 % 20 min, 100 % 8 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 5,3; 2,0 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,86 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

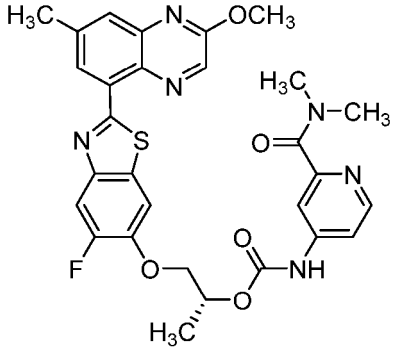
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
444		I-83	563,1	1,11	25- 100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,47 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,60 (s a, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
445		I-82	607,0	1,22	30-70 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,29 (s a, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57-8,51 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,89 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,89 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,53- 3,48 (m, 2H), 3,36 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,1 Hz, 3H)
446		I-74	663,1	1,28	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15 (s a, 1H), 8,70-8,59 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 5,13 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 6,3 Hz, 6H), 1,14 (s, 6H)

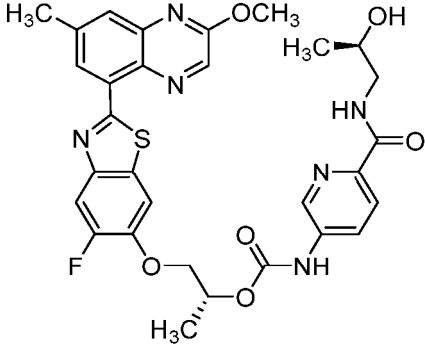
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
447		I-83	591,0	1,14	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,41 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,37 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,5; 6,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
448		I-82	635,1	1,24	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,30 (s a, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37-8,29 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,31- 4,24 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,26 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,10 (s, 6H)

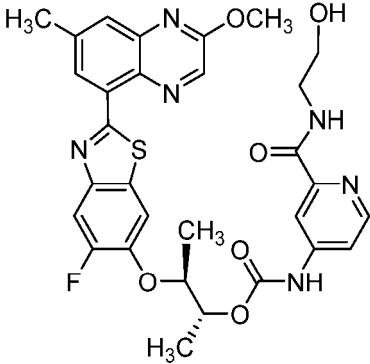
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
449		I-82	621,2	1,18	45-90 % 25 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,22 (s a, 1H), 8,70-8,61 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,49-8,45 (m, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,96- 7,89 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 5,34-5,22 (m, J = 8,1 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,20-3,07 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
450		I-82	621,2	1,18	45-90 % 25 min, 100 % 8 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,11-7,96 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 5,31 (s a, 1H), 4,84 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,79 (s a, 1H), 3,39-3,28 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 3H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
451		I-85	621,3	1,08	60-95 % 20 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,62 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 4,86-4,78 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,51 (c, J = 5,8 Hz, 2H), 3,40-3,31 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,41 (d, J = 4,7 Hz, 6H)

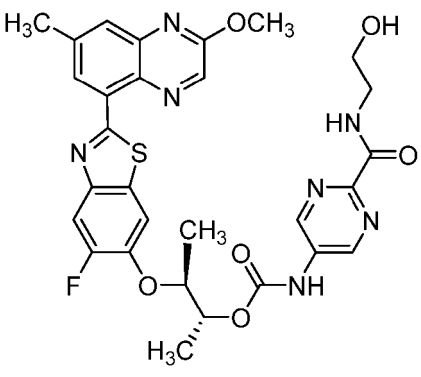
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
452		I-85	653,3	1,11	60-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,60-8,51 (m, 2H), 8,43 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 5,15 (dd, <i>J</i> = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 4,81 (dd, <i>J</i> = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,43- 3,27 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,41 (m, 6H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H)

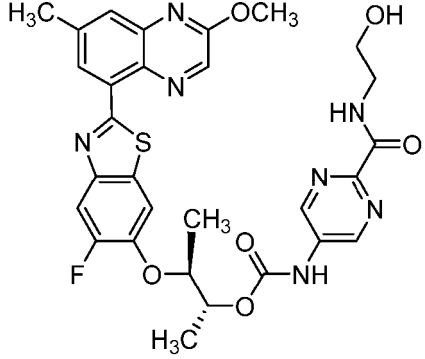
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
453		I-85	577,2	1,10	60- 100 % 18 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,95 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 5,15 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,41 (m, 6H)
454		I-86	578,2	1,12	45- 90 % 20 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s a, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s a, 1H), 5,21-5,11 (m, 1H), 4,83 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,42 (m, 6H)

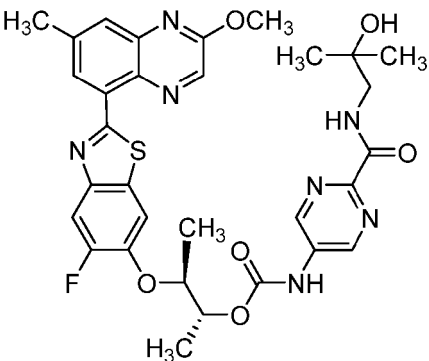
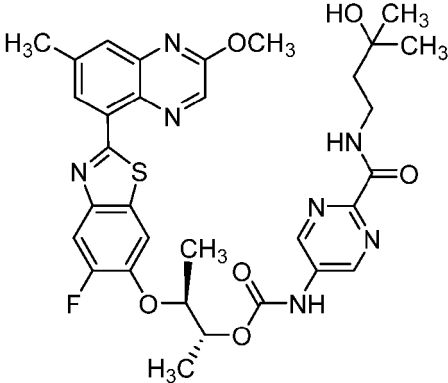
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
455		I-86	622,3	1,09	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s a, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,64 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,15 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,81 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,51 (c, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,42 (m, 6H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
456		I-86	636,3	1,11	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s a, 1H), 8,97 (s a, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,59-8,50 (m, 2H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,15 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,83-3,71 (m, 1H), 3,28 (dt, J = 12,4; 6,1 Hz, 1H), 3,16 (dt, J = 12,9; 6,2 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,42 (m, 6H), 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 3H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
457		I-86	650,3	1,13	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (s a, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,15 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,25 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,42 (m, 6H), 1,10 (s, 6H)
458		I-86	664,2	1,14	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s a, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,79 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,20-5,09 (m, 1H), 4,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,41 (m, 6H), 1,14 (s, 6H)

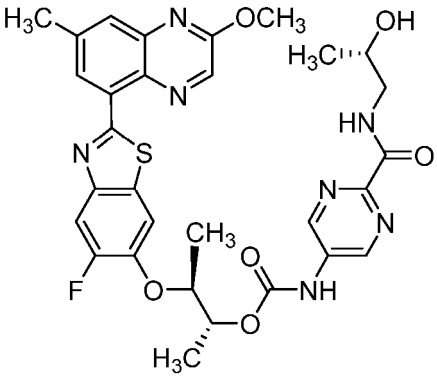
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
459		I-85	664,2	1,14	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s a, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,79 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,20-5,09 (m, 1H), 4,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,41 (m, 6H), 1,14 (s, 6H)
460		I-74	649,3	1,19	55-95 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,21 (s a, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 5,14 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,24 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,45-1,37 (m, 6H), 1,09 (s, 6H)

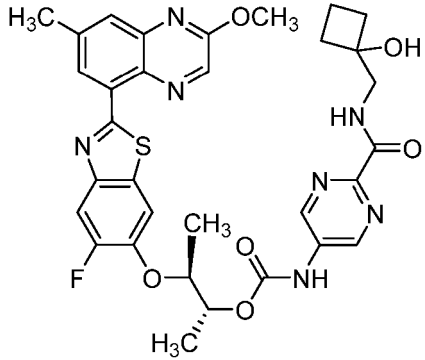
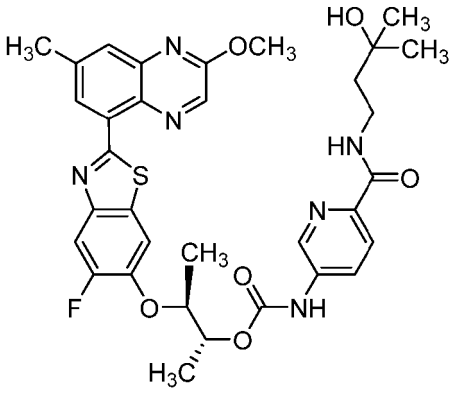
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
461		I-85	635,2	1,11	60-100 % 18 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,60-8,50 (m, 2H), 8,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 6,6; 2,5 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 6,2; 2,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,77 (dt, J = 11,4; 5,6 Hz, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,20- 3,10 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,47-1,35 (m, 6H), 1,05 (d, J = 6,1 Hz, 3H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
462		I-86	636,3	1,11	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s a, 1H), 8,96 (s a, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,15 (dd, J = 6,6; 2,2 Hz, 1H), 4,90-4,79 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,78 (dt, J = 11,3; 5,8 Hz, 1H), 3,29 (dt, J = 12,2; 6,2 Hz, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,41 (m, 6H), 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 3H)

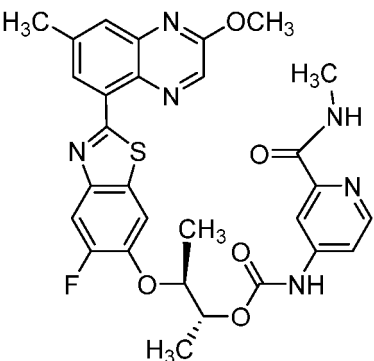
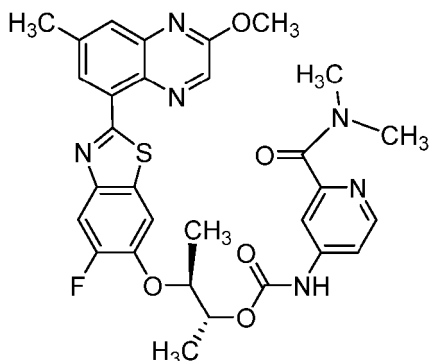
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
463		I-86	662,3	1,15	50-100 % 22 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,41 (s a, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,20-5,09 (m, 1H), 4,85 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,01-1,87 (m, 4H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,56- 1,43 (m, 1H), 1,42 (m, 6H)
464		I-82	649,2	1,21	45-90 % 19 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,75 (s a, 2H), 8,65 (s a, 1H), 8,18-7,99 (m, 4H), 7,91 (s a, 1H), 5,37 (s a, 1H), 4,46 (s a, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,16 (s, 43), 3,46 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,22 (s, 6H)

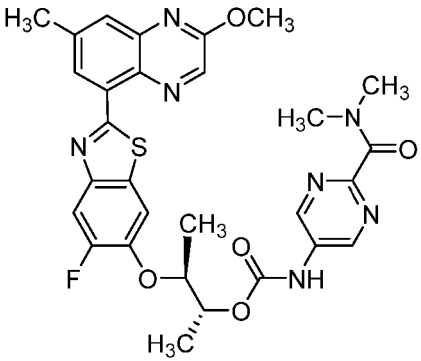
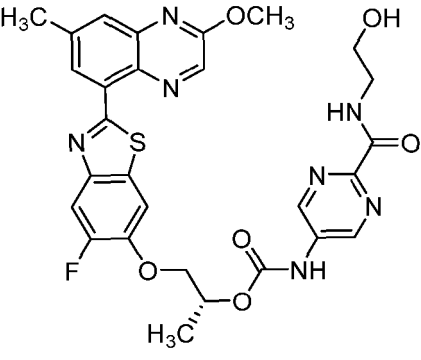
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
465		I-85	649,3	1,14	40-80 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 5,15 (dd, J = 6,7; 2,4 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 6,1; 2,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,41 (m, 6H), 1,10 (s, 6H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
466		I-85	591,1	1,15	45-90 % 25 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,73-8,62 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (s a, 1H), 5,15 (dd, J = 6,4; 2,7 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 6,3; 2,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,41 (m, 6H)
467		I-85	605,1	1,08	40-75 % 25 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1 H), 5,14 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 6,3; 2,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,41 (m, 6H)

(continuación)

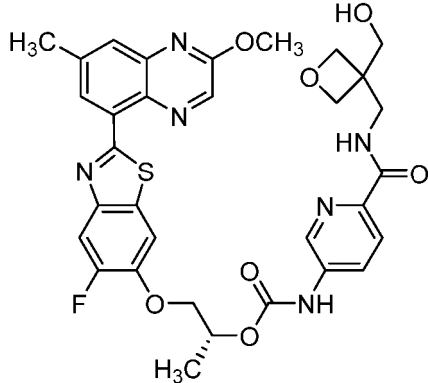
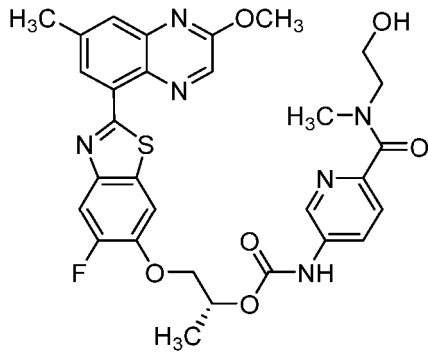
N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
468		I-86	606,2	1,19	45-90 % 22 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,27 (s a, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,15 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,87-4,76 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,45-1,37 (m, 6H)
469		I-82	607,9	1,06	45-80 % 25 min, 80 % 4 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,97 (s, 2H), 8,67 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 5,35-5,23 (m, 1H), 4,94- 4,88 (m, 1H), 4,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 10,7; 6,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,36 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

Preparación de Ejemplos de Amidas Impedidas

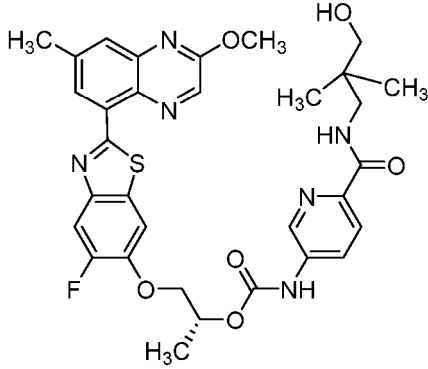
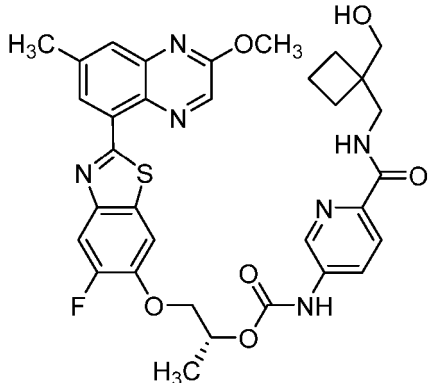
Las amidas estéricamente impedidas de la tabla adjunta se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento en dos etapas.

- 5 *Saponificación:* A una solución del hetero-aril éster apropiadamente sustituido (1,0 equiv.) en THF (0,05 M) se le añadió una solución 1 M de LiOH (5 equiv.). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a durante 3 h antes de que se inactivara con una solución 1 M de HCl (10 equiv.). La solución se concentró para dar un residuo en bruto al vacío y se recogió en el acoplamiento con HATU posterior sin purificación.

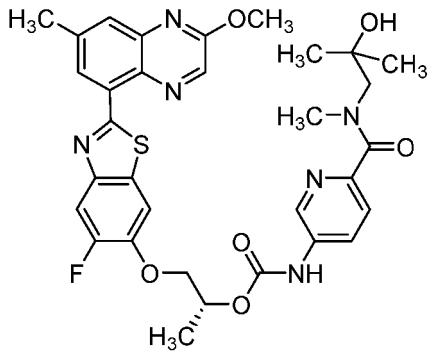
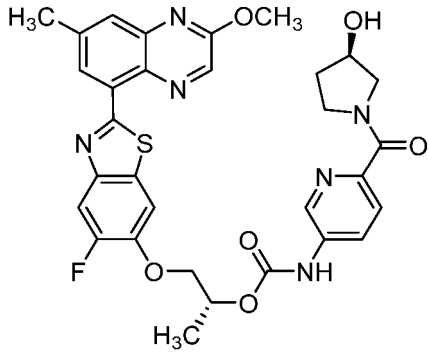
- 10 *Acoplamiento con HATU:* El residuo saponificado en bruto anterior (1,0 equiv.) se recogió en DMF (0,1 M) y se agitó a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron diisopropiletilamina (10 equiv.) y el sustrato de amina apropiado (1,5 equiv.) seguido de HATU (1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 10 min antes de que se inactivara con metanol (100 equiv.), se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método D, a menos que se indique otra cosa) para proporcionar el ejemplo deseado.

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
470		I-82	663,1	1,13	45-90 % 20 min, 100 % 6 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,29 (s a, 1H), 8,87 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,02-7,91 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 5,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 4,33-4,23 (m, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,64-3,54 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
471		I-82	621,2	1,10	30-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,22 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71-8,64 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,35 (s a, 1H), 4,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,56 (s a, 3H), 3,47 (s a, 1H), 3,06 (s a, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,1 Hz, 3H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
472		I-82	649,2	1,22	35-100 % 20 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d ₆) δ 10,32 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,76 (s a, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,08- 8,01 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 5,37 (s a, 1H), 4,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 5H), 2,70 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,89 (s, 6H)
473		I-82	661,3	1,19	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d ₆) δ 10,25 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,01- 7,93 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,40 (s a, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,86-1,65 (m, 6H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

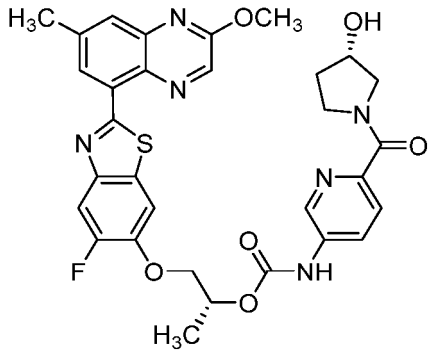
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
474		I-82	649,2	1,15	45-100 % 11 min, 100 % 6 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,16 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,64-8,57 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,36 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,91 (s, 3H)
475		I-82	633,2	1,10	45-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,19 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96-7,85 (m, 2H), 7,79-7,67 (m, 2H), 5,28 (s a, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,81-3,59 (m, 2H), 3,54-3,37 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,80 (s a, 1H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

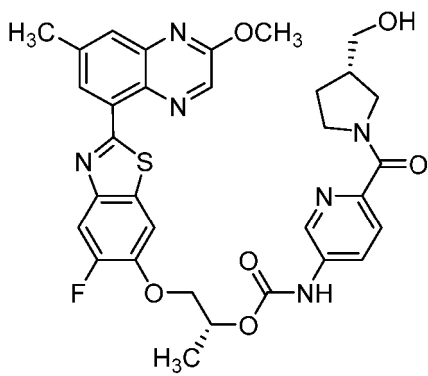
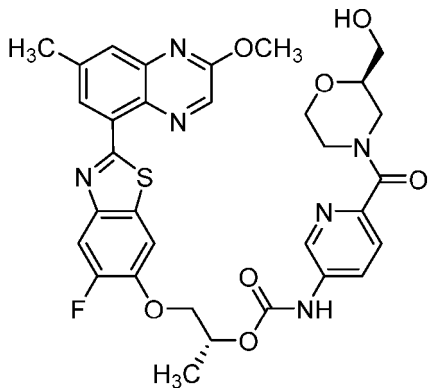
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
476		I-82	647,2	1,10	35-75 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,18 (s a, 1H), 8,68-8,59 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,28 (dd, J = 10,7, 6,1 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
477		I-82	663,3	1,10	40-85 % 16 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,20 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 10,5; 6,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,97-3,84 (m, 1H), 3,77 (s a, 1H), 3,51-3,33 (m, 3H), 3,31-3,11 (m, 1H), 3,02-2,88 (m, 1H), 2,67 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

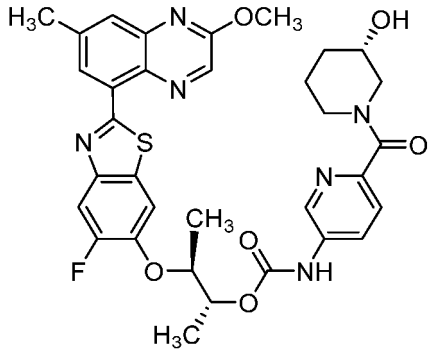
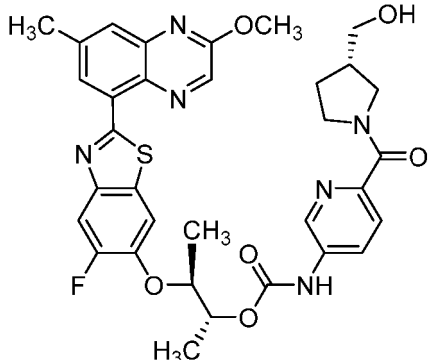
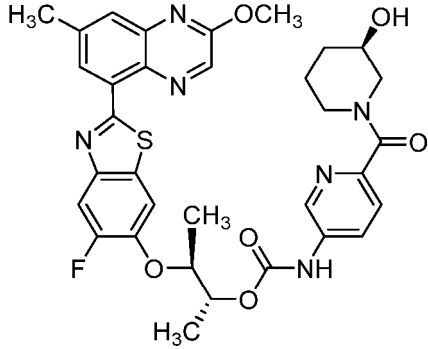
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
478		I-82	633,2	1,10	35-95 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d ₆) δ 10,18 (s a, 1H), 8,67-8,59 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 12,5; 8,5 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,5; 6,0 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,52 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,90 (dd, J = 8,9; 4,0 Hz, 1H), 1,80 (s a, 1H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
479		I-82	647,2	1,10	45-90 % 19 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,18 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 10,8; 6,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 3H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 12,4; 7,2 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
480		I-82	663,3	1,10	40-85 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,20 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,48-4,23 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,51-3,06 (m, 4H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,67 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

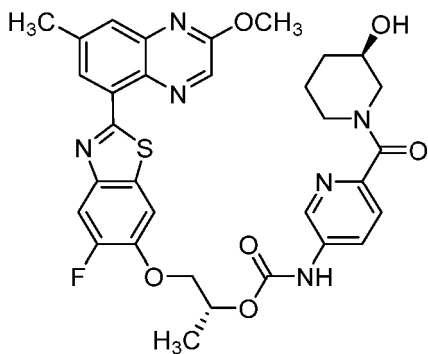
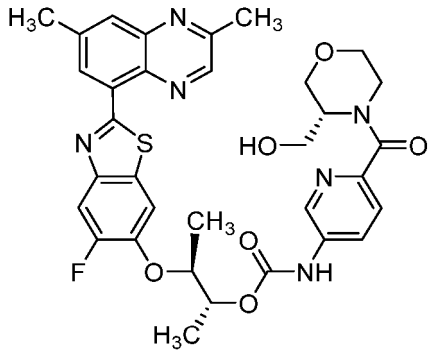
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
481		I-74	661,2	1,20	45-90 % 25 min, 100 % 6 min	--
482		I-74	661,2	1,17	45-90 % 25 min, 100 % 6 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d ₆) δ 10,09 (s a, 1H), 8,70-8,65 (m, 1H), 8,60 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07-7,90 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 3H), 3,73 (dd, J = 19,1; 11,7 Hz, 1H), 3,66-3,51 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,35-3,17 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 3H), 2,35-2,21 (m, 1H), 1,89 (s a, 1H), 1,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,41 (t, J = 5,0 Hz, 6H)
483		I-74	661,2	1,20	45-90 % 25 min, 100 % 6 min	--

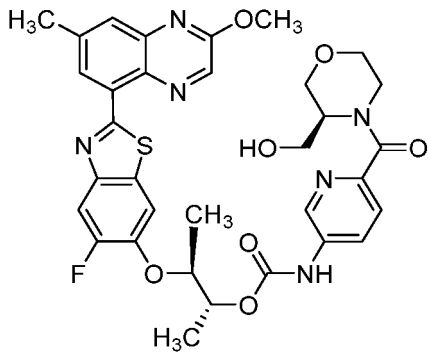
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
484		I-82	647,3	1,22	45-90 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d ₆) δ 10,19 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07-7,91 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,58-7,46 (m, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 4,23 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,87 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67- 3,38 (m, 2H), 3,16 (s a, 1H), 3,06- 2,94 (m, 1H), 2,83- 2,71 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,76 (s a, 1H), 1,62 (s a, 1H), 1,44 (d, J = 6,1 Hz, 4H), 1,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
485		I-82	647,3	1,22	45-90 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d ₆) δ 10,19 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07-7,90 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,59-7,46 (m, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,33-4,17 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 3H), 3,88 (s a, 1H), 3,68-3,53 (m, 1H), 3,16 (s a, 1H), 3,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,96-1,80 (m, 1H), 1,76 (s a, 1H), 1,62 (s a, 1H), 1,51-1,30 (m, 5H)
486		I-74	677,2	1,21	40-90 % 19 min, 100 % 5 min	---

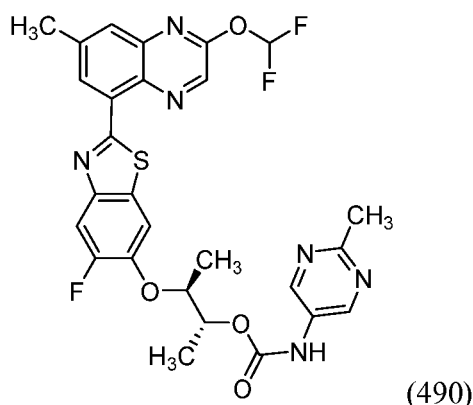
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
487		I-74	677,2	1,20	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- d ₆) δ 10,11 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 6,3; 2,6 Hz, 1H), 4,32 (s a, 1H), 4,16- 3,98 (m, 4H), 3,97- 3,85 (m, 1H), 3,82- 3,40 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,41 (dd, J = 6,3, 4,1 Hz, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
488		I-82	663,3	1,21	40-100 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,21 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 8,9; 6,1 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,02 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,78 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,50 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
489		I-82	663,3	1,21	40-100 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,21 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05-7,94 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 9,2; 6,1 Hz, 1H), 5,00-4,78 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,16-3,99 (m, 4H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,82-3,66 (m, 1H), 3,66-3,42 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

EJEMPLO 490 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



5 A una solución del Intermedio I-72B (150 mg, 0,334 mmol) en THF (6,5 ml) se le añadió a solución al 15 % de fosgeno en tolueno (2354 μ l, 3,34 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante una noche antes de que se concentrara para dar un residuo en bruto de color amarillo. Este cloroformiato intermedio se recogió en THF (6,5 ml) y se añadió gota a gota a una solución premezclada de 2-metilpirimidin-5-amina (39,9 mg, 0,365 mmol) y piridina (0,134 ml, 1,660 mmol) en THF (6,5 ml). Después de 10 min de agitación, la mezcla de reacción se concentró y se cargó directamente sobre un cartucho de ISCO para la purificación (40 g, EtOAc al 0-100 %/DCM, producto al 85 %)

10 para proporcionar el Ejemplo 490 (182 mg, 0,331 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. Una pequeña cantidad de material se purificó por HPLC prep. para la caracterización final (Método D, 50-100 % durante 10 min, parada al 100 % durante 5 min). LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z: 585,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,72 (s a, 2H), 8,69 (s, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,66 (t, J = 71,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,49 (s a, 1H), 5,21-5,12 (m, 1H), 4,63 (dd, J = 6,4; 3,3 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -89,78 (s, 3F), -132,17 (s, 1F).

15

Preparación de Quinoxalinas Sustituidas

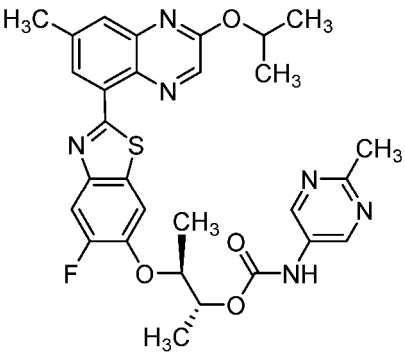
20 Las quinoxalinas sustituidas de la tabla adjunta se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento general, que es análogo al procedimiento usado para sintetizar el Ejemplo 389.

A una solución de THF (0,05 M) y el alcohol apropiado (100 equiv.) se le añadió hidruro sódico (60 % en peso, 10 equiv.). Después de que cesara el burbujeo, se añadió gota a gota una solución del Ejemplo 490 (1,0 equiv.) en THF (0,05 M). Después de 20 min de agitación vigorosa a TA, la mezcla de reacción se inactivó con unas gotas de NH₄Cl saturado, se diluyó con EtOAc, se filtró sobre Celite, se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método D, a menos que se indique otra cosa) para proporcionar el ejemplo deseado.

25

N.º de Ej.	Estructura	Quinoxalinas	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
491		490	577,2	1,31	75-100 % 15 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,95 (s a, 1H), 8,71 (s a, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,50 (s, 3H- enterrado bajo d- DMSO), 1,82 (sext., J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (m, 6H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Quinoxalinas	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
492		490	577,2	1,30	75-100 % 15 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,95 (s a, 1H), 8,71 (s a, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1 H), 5,45 (dt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1 H), 5,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H-enterrado bajo d-DMSO), 1,41 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,38 (m, 6H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Quinoxalinas	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
493		490	579,2	1,07	20-60 % 20 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (s a, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,04 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,77 (s a, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,50 (s, 3H- enterrado bajo d- DMSO), 1,33 (m, 6H)

Preparación de Ejemplos de Alcohol

Los Alcoholes de la tabla adjunta se prepararon de acuerdo con los dos siguientes procedimientos generales.

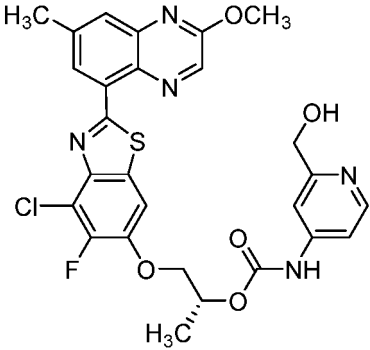
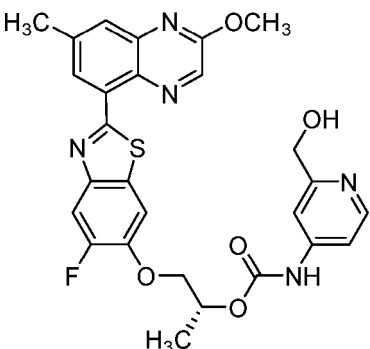
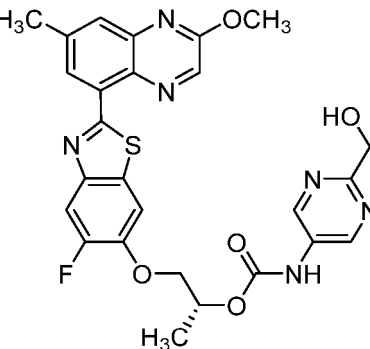
5

Alcoholes primarios: Una solución del hetero-aril éster apropiadamente sustituido (1,0 equiv.) en THF (0,2 M) se enfrió a -78 °C. A esta mezcla de reacción enfriada se le añadió DIBAL-H (solución 1 M en tolueno, 3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se inactivó con sal de Rochelle saturada y se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró sobre una capa de gel de sílice y se concentró. [Nota: si el análisis por RMN en bruto del residuo aislado mostraba una cantidad sustancial del aldehído intermedio restante, entonces el material se sometió de nuevo a las condiciones de DIBAL-H descritas anteriormente con el fin de conseguir una reducción completa.] El material en bruto se purificó por HPLC prep. (Método D, a menos que se indique otra cosa) para proporcionar el ejemplo deseado.

15

Alcoholes terciarios: Una solución del hetero-aril éster apropiadamente sustituido (1,0 equiv.) en THF (0,05 M) se enfrió a -78 °C. A esta mezcla de reacción enfriada se le añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3,0 M en éter, 10 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró sobre Celite y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. (Método D, a menos que se indique otra cosa) para proporcionar el ejemplo deseado.

20

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
494		I-87	584,1, 586,1	1,05	70-95 % 20 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38 (s a, 1H), 5,35 (s a, 1H), 4,54 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,1 Hz, 3H)
495		I-83	550,2	0,99	40-80 % 25 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,93 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,40 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 10,8; 6,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
496		I-84	551,2	1,11	45-90 % 25 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (s a, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,09-7,98 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 5,34 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 10,8; 6,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
497		I-84	579,2	1,20	40-75 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,85 (s a, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,33-5,21 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 10,7, 2,7 Hz, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
498		I-82	578,2	1,03	70-100 % 20 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55-8,49 (m, 2H), 7,94 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (s, 6H)
499		I-74	564,1	1,03	30-90 % 25 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (s a, 2H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,38 (m, 6H)

(continuación)

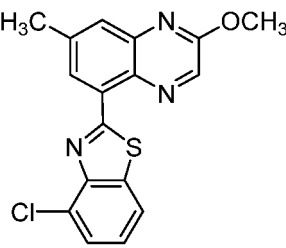
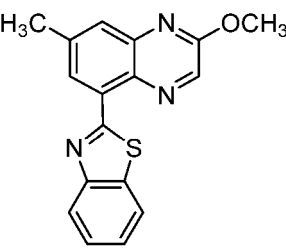
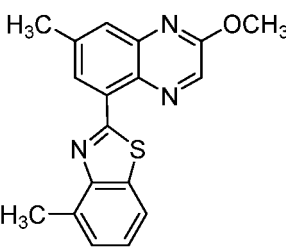
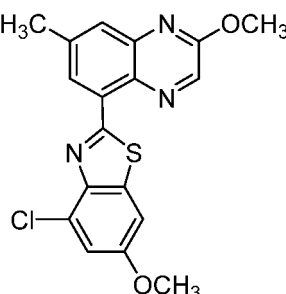
N.º de Ej.	Estructura	Éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
500		I-74	592,1	1,14	45-95 % 12 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,56-8,48 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,43-1,37 (m, 12H)
501		I-86	593,2	1,27	40-90 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s a, 1H), 8,83 (s a, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,13 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,41 (m, 6H)
502		I-86	565,0	1,23	30-70 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,08 (s a, 1H), 8,83 (s a, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 5,29 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,82 (s a, 1H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,47 (s a, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,40 (m, 6H)

Preparación de Ejemplos de Quinoxalina

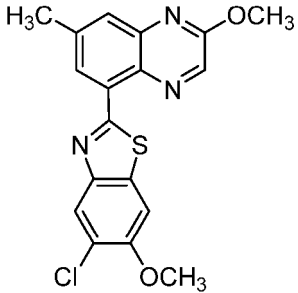
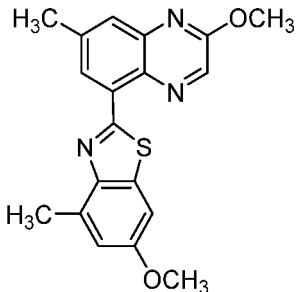
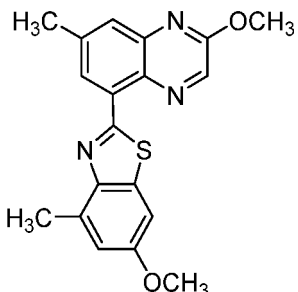
Las quinoxalinas de la tabla adjunta se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento general, que es análogo al procedimiento descrito para el Ejemplo 263. Por lo tanto, el 2-bromobenzotiazolol apropiadamente sustituido (1,0

equiv.), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,08 equiv.) y el Intermedio I-9 (1,1 equiv.) se solvataron en una mezcla 3:1 de tolueno y etanol (0,05 M). Después, se añadió una solución 2,0 M de carbonato sódico acuoso (9 equiv.) y la mezcla se desgasificó burbujeando argón a través de la solución durante 10 min. Después, el vial se cerró herméticamente en una atmósfera de argón y se calentó térmicamente a 105 °C durante 1 h. La solución en bruto resultante se diluyó con EtOAc, se filtró sobre Celite, se concentró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, a menos que se indique otra cosa) para producir el ejemplo deseado.

5

N.º de Ej.	Estructura	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
503		260A	341,9, 343,9	1,38	75-100 % 25 min, 100 % 4 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,69 (s, 3H)
504		256A	308,0	1,30	60-100 % 18 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,66 (s, 3H)
505		261A	322,0	1,40	80-100 % 25 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,99 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,67 (s, 3H)
506		93D	371,9, 373,9	1,37	60-100 % 18 min, 100 % 15 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,66 (s, 3H)

(continuación)

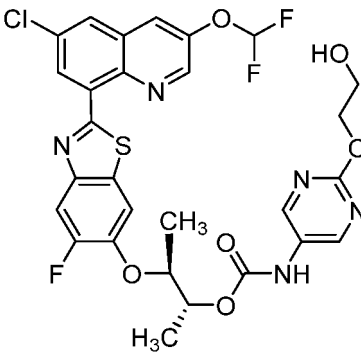
N.º de Ej.	Estructura	Br-Bzt	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
507		268A	371,9, 373,9	1,37	60-100 % 18 min, 100 % 15 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (s a, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,65 (s, 3H)
509		I-3	351,9	1,37	60-100 % 18 min, 100 % 15 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,66 (s, 3H)
510		273A	326,0	1,32	65-100 % 25 min, 100 % 4 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,67 (s, 3H)

Preparación de Ejemplos de Quinolina

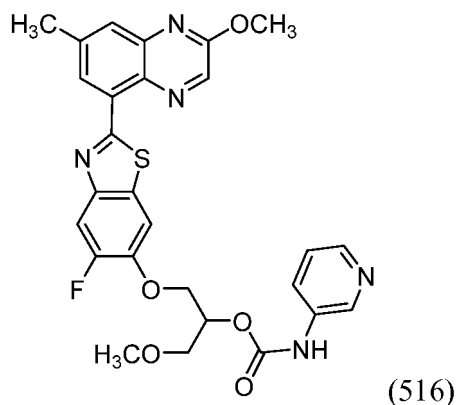
- 5 Las Quinolinas de la tabla adjunta se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento general, que es análogo al procedimiento descrito para el Ejemplo 263. Por lo tanto, el Intermedio I-88 (1,0 equiv.), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,08 equiv.) y la quinolina apropiadamente sustituida (1,1 equiv.) se solvataron en una mezcla 3:1 de tolueno y etanol (0,05 M). Se añadió una solución 2,0 M de carbonato sódico acuoso (9 equiv.) y la mezcla se desgasificó burbujando argón a través de la solución durante 10 min. Después, el vial se cerró herméticamente en una atmósfera de argón y se calentó térmicamente a 105 °C 1 h. La solución en bruto se diluyó con EtOAc, se filtró sobre Celite, se concentró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, a menos que se indique otra cosa) para producir el ejemplo deseado.
- 10

N.º de Ej.	Estructura	Quin.	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
512		I-121	614,0, 616,1	1,14	40-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (s a, 1H), 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,13-5,03 (m, 1H), 4,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,43-1,31 (m, 6H)
513		I-126	628,0, 629,9	1,19	50-100 % 25 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s a, 1H), 8,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,61 (s a, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 5,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,32-4,17 (m, 4H), 3,68 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,43-1,32 (m, 6H)
514		I-124	594,1	1,03	40-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s a, 1H), 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (s a, 3H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,69 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 6H)

(continuación)

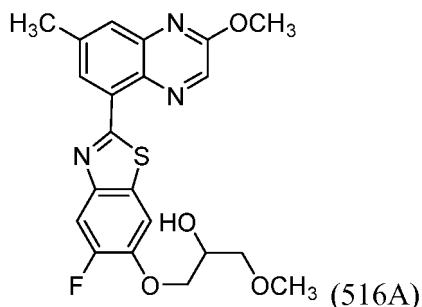
N.º de Ej.	Estructura	Quin.	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	HPLC Prep. Método D	RMN
515		I-124	650., 652,0	1,14	50-90 % 23 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s a, 1H), 9,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,61 (s a, 2H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 1,45-1,36 (m, 6H)

EJEMPLO 516 piridin-3-ilcarbamato de 1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-3-metoxipropan-2-ilo (rac)



5

Intermedio 516A: 1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-3-metoxipropan-2-ol



10

A una suspensión del Intermedio I-64 (15 mg, 0,044 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (28,3 mg, 0,088 mmol) en THF (1 ml) se le añadió hidróxido potásico (0,33 M en H₂O) (0,200 ml, 0,066 mmol) seguido de 2-(metoximetil)oxirano racémico (38,7 mg, 0,439 mmol). Después, la mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante una noche. Después de 15 h, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre Celite, se concentró y se purificó por ISCO (4 g, EtOAc al 0-60 %/Hexanos, 16 min. Producto al 40 %) para proporcionar el Intermedio 516A (11 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 58,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z: 430,2 (M+H)⁺. ¹H

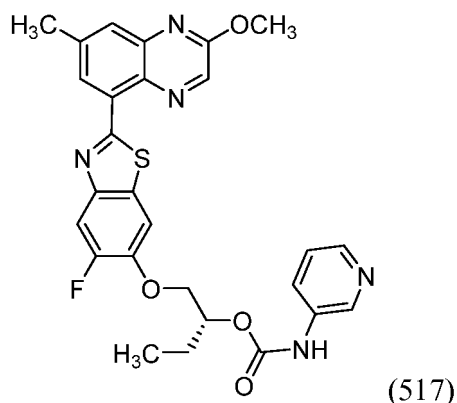
15

RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,26 (quint., $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,21-4,16 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,69-3,57 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

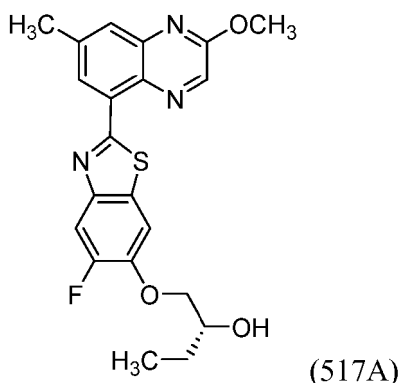
5 Ejemplo 516 (rac):

A una solución del Intermedio 516A (10 mg, 0,023 mmol) en THF (1 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,164 ml, 0,233 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el intermedio de cloroformiato deseado en forma de un residuo en bruto de color amarillo. Este material en bruto se recogió en THF (1 ml) y se añadió gota a gota a una solución premezclada de piridin-3-amina (4,38 mg, 0,047 mmol) y piridina (0,019 ml, 0,232 mmol). Después de 5 min de agitación, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método C, 20-60 % durante 20 min, parada al 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 516 (10,5 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 0,94 min, MS (ESI) m/z : 550,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,41 (s a, 1H), 8,81 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,4$; 5,0 Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

EJEMPLO 517 piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



Intermedio 517A: (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol



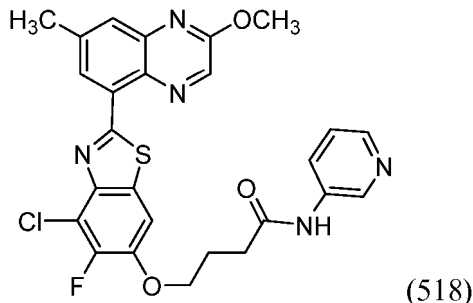
Este intermedio se preparó de manera análoga al Intermedio 516A. Por lo tanto, el Intermedio I-64 se hizo reaccionar con (R)-2-etiloxirano para proporcionar el Intermedio 517A (rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z : 414,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,16-4,09 (m, 4H), 4,08-3,95 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,44 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 517:

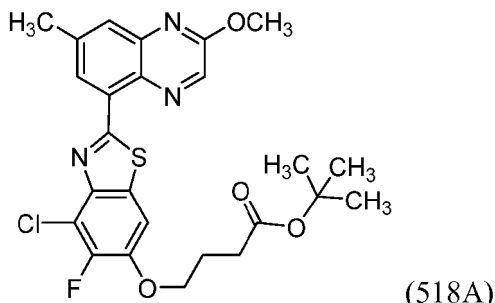
Este intermedio se preparó de manera análoga al Ejemplo 516. Por lo tanto, el Intermedio 517A se hizo reaccionar con fosgeno seguido de piridin-3-amina. El residuo en bruto de la reacción se purificó por HPLC prep. (Método D, 55-100 % durante 20 min, parada al 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 517 (rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 0,97 min, MS (ESI) m/z : 534,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz,

1H), 4,16-4,09 (m, 4H), 4,08-3,95 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,44 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

EJEMPLO 518 4-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-(piridin-3-il)butanamida

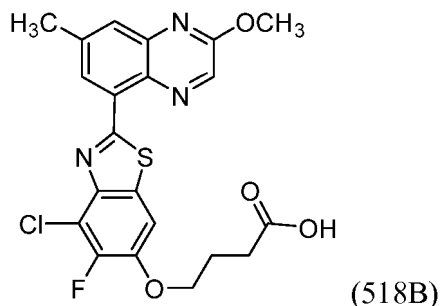


Intermedio 518A: 4-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butanoato de *terc*-butilo



A una solución del Intermedio I-65 (100 mg, 0,266 mmol) en DMF (1330 μ l) se le añadió 4-bromobutanoato de *terc*-butilo (89 mg, 0,399 mmol) seguido de carbonato potásico (73,6 mg, 0,532 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la solución de color rojo se calentó a 65 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con unas gotas de AcOH. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se filtró sobre Celite y se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio 518A en bruto, que se llevó a la siguiente reacción sin purificación. LC-MS: Método H, TR = 1,43 min, MS (ESI) m/z: [No observado] (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,19-4,04 (m, 5H), 2,63 (s, 3H), 2,58-2,44 (m, 2H), 2,15 (dc, $J = 12,8$; 6,4 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Intermedio 518B: ácido 4-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butanoico



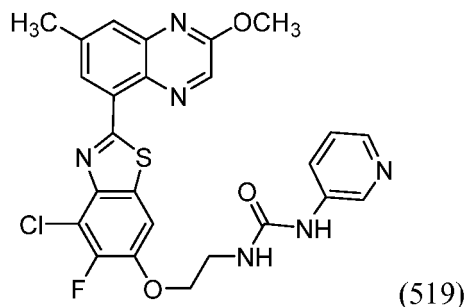
A una solución del Intermedio 518A en bruto (138 mg, 0,266 mmol) en DCM (2664 μ l) se le añadió TFA (2664 μ l). La solución resultante se volvió inmediatamente de color rojo oscuro. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio 518B en bruto, que se llevó a la siguiente reacción sin purificación. LC-MS: Método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) m/z: 462,1, 464,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,16-4,10 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 2,47 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,04-1,93 (m, 2H).

Ejemplo 518:

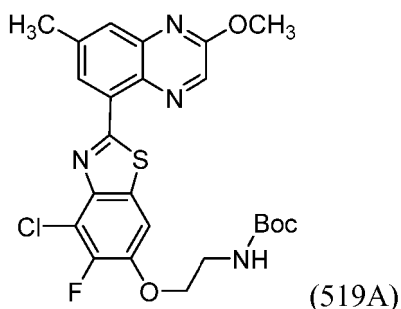
A una suspensión de color pardo del Intermedio 518B en bruto (15 mg, 0,032 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,034 ml, 0,195 mmol) seguido de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfina (al 50 % en DMF) (0,058 ml, 0,097 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se añadió piridin-3-amina (9,17 mg, 0,097 mmol). Después de 10 min más de agitación, la

mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método D, 50-100 % durante 15 min, parada al 100 % durante 7 min) para proporcionar el Ejemplo 518 (3,3 mg, 0,006 mmol, rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color amarillo en la secuencia de tres etapas. LC-MS: Método H, TR = 1,06 min, MS (ESI) m/z: 538,2, 540,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,79 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,27 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2; 4,6 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,60 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

EJEMPLO 519 1-(2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-3-(piridin-3-il)urea

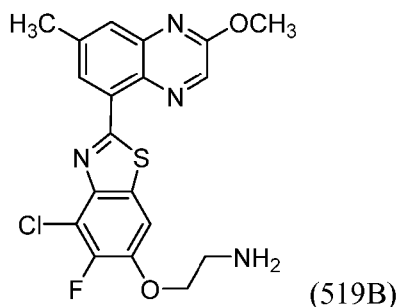


Intermedio 519A: 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de color rojo oscuro del Intermedio I-65 (85 mg, 0,226 mmol) y carbonato de cesio (221 mg, 0,679 mmol) en DMF (2262 µl) se le añadió (2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo (76 mg, 0,339 mmol) en forma de un sólido frío del congelador [Nota: no se dejó que el reactivo se fundiera]. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C. Después de 1 h de calentamiento, la reacción se interrumpió con 0,3 ml de AcOH, se diluyó con EtOAc, se filtró sobre Celite y se concentró para dar un sólido de color amarillo oscuro. El material en bruto se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-20 %/DCM, 16 min) para proporcionar el Intermedio 519A (81 mg, 0,156 mmol, rendimiento del 69,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z: 519,2, 521,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 2,0; 0,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,17-4,15 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,63 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Intermedio 519B: 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanamina, TFA

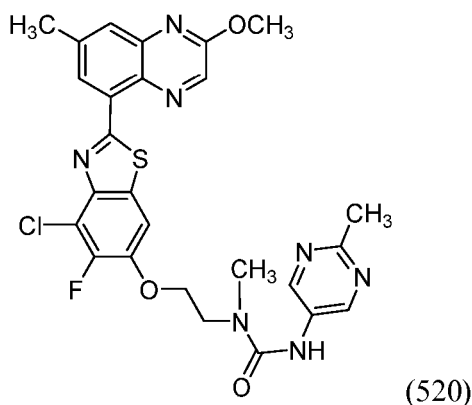


A una suspensión del Intermedio 519A (40 mg, 0,077 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La solución resultante se volvió inmediatamente de color rojo brillante. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio 519B en bruto (41,1 mg, 0,077 mmol, rendimiento del 100 %). Este material se llevó a reacciones posteriores sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 0,95 min, MS (ESI) m/z: 419,4, 421,4 (M+H)⁺.

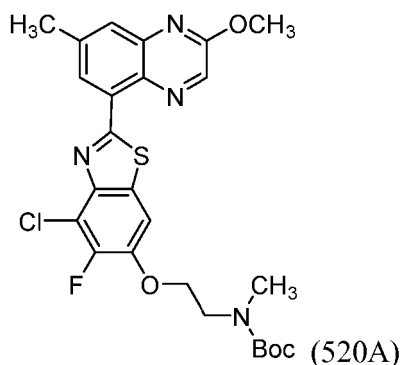
Ejemplo 519:

A una solución del Intermedio 519B (20 mg, 0,038 mmol) en THF (2 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) seguido de 3-isocianatopiridina (13,52 mg, 0,113 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método D, 45-95 % durante 15 min, parada al 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 519 (1,2 mg, 0,002 mmol, rendimiento del 6 %) en forma de un sólido de color amarillo en la secuencia de dos etapas. LC-MS: Método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z: 539,1, 541,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4; 4,7 Hz, 1H), 6,64-6,56 (m, 1H), 4,24 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H).

EJEMPLO 520 1-(2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-1-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)urea

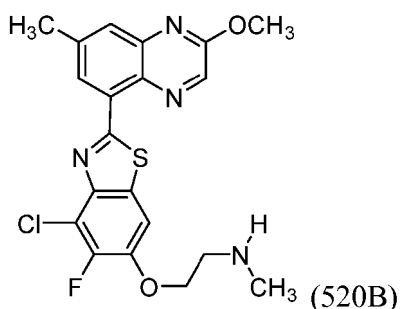


Intermedio 520A: 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo



A una suspensión del Intermedio 519A (43 mg, 0,083 mmol) en THF (1 ml) se le añadió hidruro sódico (9,94 mg, 0,249 mmol). La solución de color rojo brillante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min antes de que se añadiera yoduro de metilo (2,0 M en MTBE) (0,207 ml, 0,414 mmol). Después, la reacción se dejó en agitación durante una noche antes de que se inactivara con AcOH, se concentró y se cargó directamente en un cartucho ISCO para la purificación (12 g, EtOAc al 0-50 %/Hexanos, 16 min. Producto al 25 %) para proporcionar el Intermedio 520A (24 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 54,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,37 min, MS (ESI) m/z: 533,1, 535,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,77 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 17,6 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Intermedio 520B: 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-metiletanamina, TFA

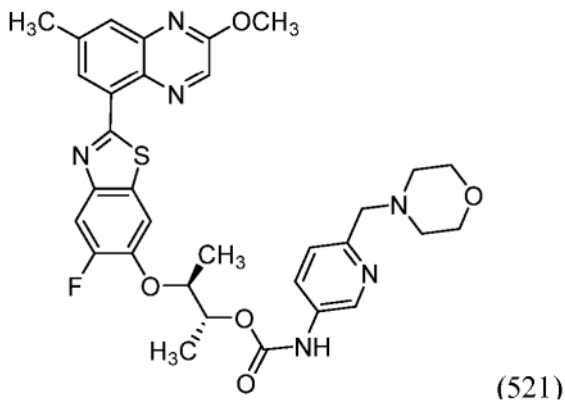


A una suspensión del Intermedio 520A (24 mg, 0,045 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La solución resultante se volvió inmediatamente de color rojo brillante. Después de agitar durante 20 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio 520B en bruto (24,63 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 100 %). Este material se llevó a las reacciones posteriores sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 0,92 min, MS (ESI) m/z: 433,0, 435,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 520:

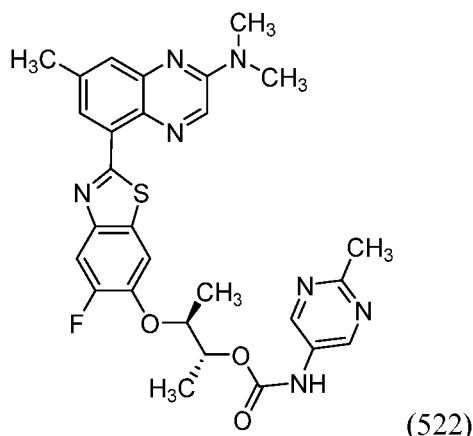
A una mezcla del Intermedio 520B en bruto (12 mg, 0,022 mmol) y DIPEA (0,057 ml, 0,329 mmol) en THF (1 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,108 ml, 0,154 mmol) a temperatura ambiente. La solución se volvió inmediatamente humeante y depositó sales de color blanco. Después de 10 min, se añadieron 2-metilpirimidin-5-amina (7,18 mg, 0,066 mmol) y nitrato de plata (18,64 mg, 0,110 mmol). Después, la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró sobre Celite, se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método D, 40-75 % durante 25 min, parada al 100 % durante 7 min) para proporcionar el Ejemplo 520 (1,1 mg, 0,002 mmol, rendimiento del 8 %) en forma de un sólido de color amarillo en la secuencia de dos etapas. LC-MS: Método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z: 568,3, 570,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,34 (s a, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,81 (s a, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

EJEMPLO 521 (6-(morfolinometil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



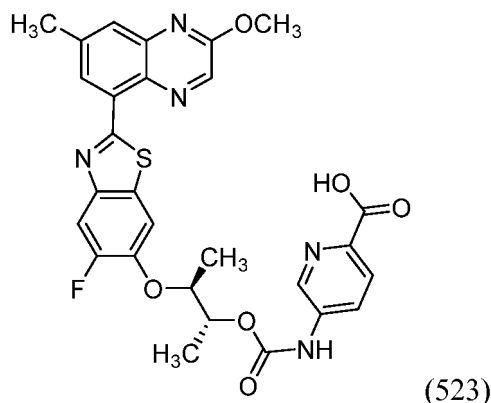
A una solución del Ejemplo 426 (9 mg, 0,014 mmol) en THF (1 ml) se le añadió diacetoxicinc (5,11 mg, 0,028 mmol) seguido de trietoxisilano (0,026 ml, 0,139 mmol). La mezcla resultante se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se purificó por HPLC prep. (Método D, 45-100 % durante 20 min, parada al 100 % durante 6 min) para proporcionar el Ejemplo 521 (1,4 mg, 0,002 mmol, rendimiento del 14 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z: 633,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94-9,68 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,29 (s a, 1H), 5,04 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,73 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,52 (s a, 2H) [nota: parecen subintegrarse protones de morfolina], 2,56 (s, 3H), 1,32 (m, 6H).

EJEMPLO 522 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-(dimetilamino)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



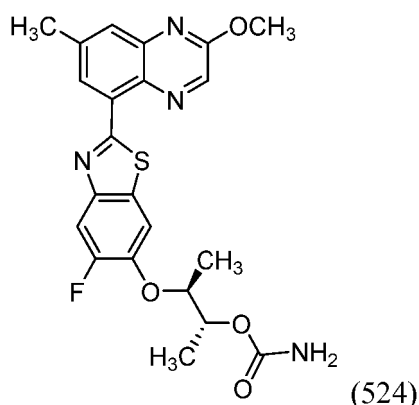
A un vial que contenía el Intermedio I-73 (10 mg, 0,017 mmol) se le añadió dimetilamina (2 M en THF) (1 ml, 2,000 mmol) seguido de 2-propanol (1 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C. Después de 6 h de calentamiento, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método D, 40-80 % durante 20 min, parada al 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 522 (7,8 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. *LC-MS*: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) *m/z*: 562,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,74 (s a, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,27 (s a, 6H), 2,55 (s a, 3H), 1,40 (s a, 6H).

EJEMPLO 523 ácido 5-((((2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolínico, TFA



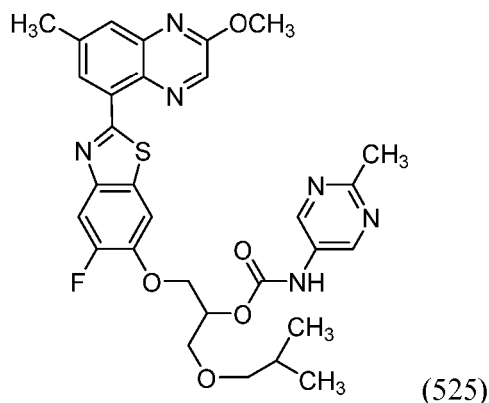
A una solución del Intermedio I-74 (8,5 mg, 0,015 mmol) en THF (1 ml) se le añadió hidróxido de litio (1 M) (0,2 ml, 0,200 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M, se diluyó con EtOAc, se extrajo, se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método C, 30-100 % durante 20 min, parada al 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 523 (4,6 mg, 0,008, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. *LC-MS*: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) *m/z*: 578,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,11-8,01 (m, 3H), 7,98 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H).

EJEMPLO 524 carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il



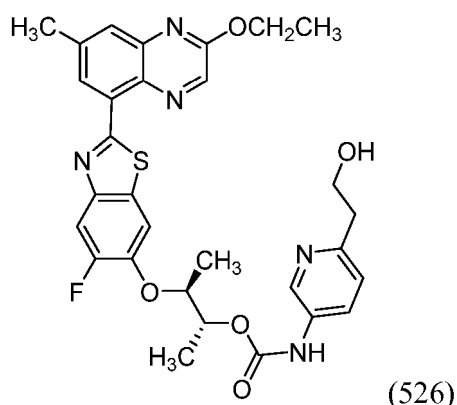
A una solución del Intermedio I-72 (85 mg, 0,206 mmol) en THF (4112 μ l) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (1450 μ l, 2,056 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante una noche antes de concentrarse para dar un residuo en bruto de color amarillo. Este intermedio de cloroformiato se recogió en THF (1 ml) y se añadió gota a gota a un vial separado que contenía una solución de amoníaco (0,5 M en dioxano) (0,420 ml, 0,210 mmol). Después de 5 min de agitación a TA, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método D, 45-80 % durante 30 min, parada al 100 % durante 8 min) para proporcionar el Ejemplo 524 (5,7 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) m/z: 457,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,63 (s a, 2H), 4,95 (dd, J = 6,3, 3,2 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 6,1; 3,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 525 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de 1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-3-isobutoxipropan-2-ilo (rac)



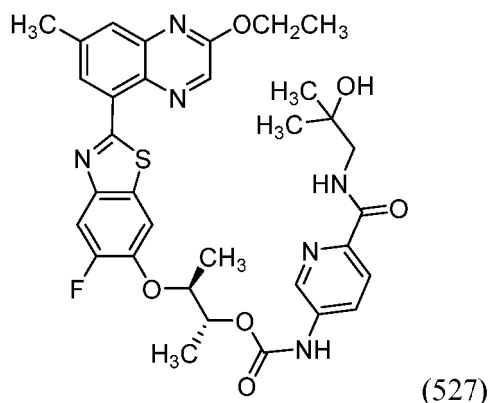
Este ejemplo se preparó de manera análoga al Ejemplo 379 anterior. Por lo tanto, la reacción del Intermedio 379A con 2-metilpirimidin-5-amina proporcionó el Ejemplo 525 (rac) con un rendimiento del 76 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método C, 60-95 % durante 25 min, parada al 100 % durante 10 min). LC-MS: Método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) m/z: 607,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 (s a, 1H), 8,76 (s a, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,33 (s a, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,42-3,20 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,82 (dt, J = 13,4; 6,7 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

EJEMPLO 526 (6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



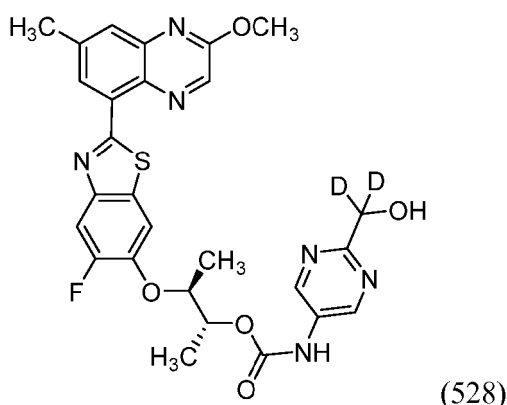
A una solución del Intermedio I-80 (300 mg, 0,702 mmol) en THF (1,4 ml, 0,05 M) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (4949 μ l, 7,02 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante una noche. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró para dar un residuo de color amarillo. Este intermedio de clorocarbonato en bruto se recogió en THF (2 ml) y se añadió lentamente a una solución premezclada del Intermedio I-109 (33,5 mg, 0,133 mmol) y piridina (0,083 ml, 1,021 mmol) en THF (2 ml). Después de 5 min de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el exceso de piridina y después se recogió en THF (2 ml). A esta mezcla se le añadió TBAF (1 M en THF) (0,306 ml, 0,306 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla resultante se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método D, 50-100 % durante 20 min, parada al 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 526 (31,4 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,06 min, MS (ESI) m/z: 592,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,58 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,74 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (t, J = 7,5 Hz, 6H).

EJEMPLO 527 (6-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoyl)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



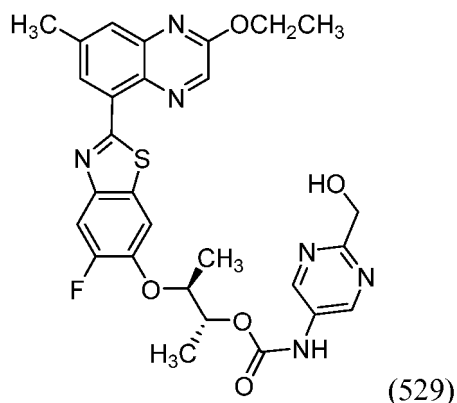
El siguiente ejemplo se preparó de manera análoga al procedimiento general de amidas impedidas de la tabla anterior. Por lo tanto, el Intermedio I-89 se hizo reaccionar con 1-amino-2-metilpropan-2-ol (100 equiv.) y cloruro de magnesio (10 equiv.) para proporcionar el Ejemplo 527 con un rendimiento del 36 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 45-90 % durante 20 min, parada al 100 % durante 8 min). LC-MS: Método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z: 663,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 5,19 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,59 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,47 (t, J = 5,8 Hz, 6H), 1,15 (s, 6H).

EJEMPLO 528 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



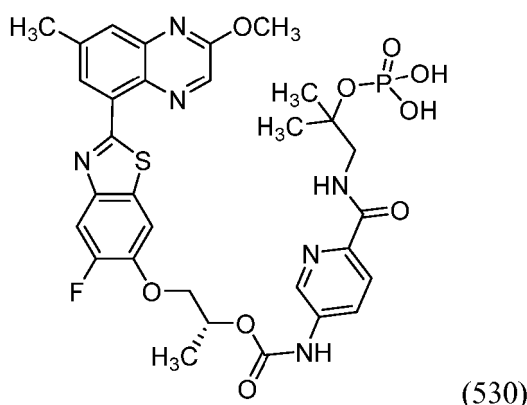
El Intermedio I-86 (55 mg, 0,093 mmol) se solvató en THF (1 ml) y se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se le añadió DIBAL-D (0,7 M en tolueno) (0,398 ml, 0,278 mmol). Después de 1 h de agitación a -78 °C, la mezcla de reacción se inactivó con 1 ml de una solución 1 M de HCl a -78 °C. La mezcla resultante se dejó descongelar a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 30 min hasta que la solución se volvió fluida y de color amarillo brillante. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl saturado antes de que se secase sobre MgSO₄ y se filtrara sobre una capa de gel de SiO₂ para eliminar los aluminatos. El filtrado resultante se concentró y se sometió de nuevo a las condiciones de reducción anteriores para empujar cualquier intermedio de deuterio-aldehído restante al producto de deuterio-alcohol deseado. Después de una repetición el procedimiento de tratamiento previo, el producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Método D, 35-100 % durante 20 min, parada al 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 528 (16,3 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,11 min, MS (ESI) m/z: 567,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s a, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,16-5,04 (m, 1H), 4,80 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,38 (t, J = 5,8 Hz, 6H).

EJEMPLO 529 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



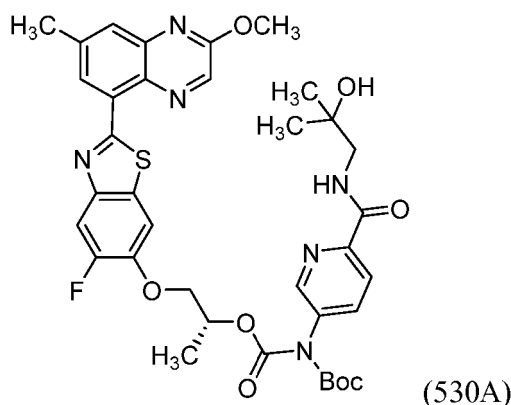
El siguiente ejemplo se preparó de manera análoga al procedimiento de alcoholes primarios descrito en la tabla anterior. Por lo tanto, el Intermedio I-90 se hizo reaccionar con DIBAL-H para proporcionar el Ejemplo 529 con un rendimiento del 53 % después de la purificación por HPLC preparativa (Método D, 50-100 % durante 21 min, parada al 100 % durante 6 min). LC-MS: Método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 579,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s a, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,59-4,47 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 5,5 Hz, 6H).

EJEMPLO 530 (6-((2-metil-2-(fosfonooxi)propil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo, TFA



Intermedio 530A: (6-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)piridin-3-il)(Boc)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo

5



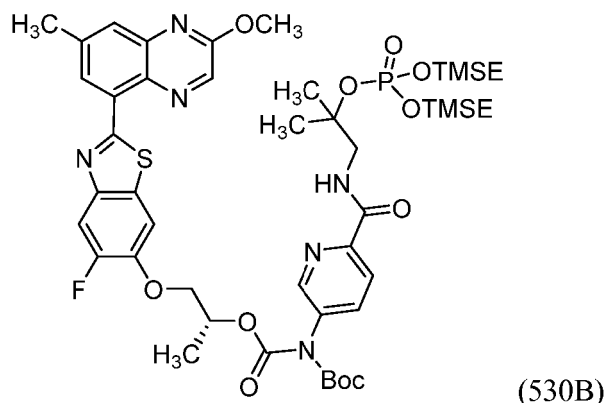
A una solución del Ejemplo 448 (55 mg, 0,087 mmol) en THF (5 ml) se le añadió DMAP (26,5 mg, 0,217 mmol) seguido de Anhídrido de BOC (0,024 ml, 0,104 mmol). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con metanol, se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-100 %/Hex, Producto al 75 %) para proporcionar el Intermedio 530A (52 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido espumoso de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z: 735,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,1; 2,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,42-5,31 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 5H), 3,99 (dd, J = 10,3; 6,8 Hz, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

10

15

Intermedio 530B: (6-((2-((bis(2-(trimetilsilil)etoxi)fosforil)oxi)-2-metilpropil)carbamoil)piridin-3-il)(Boc)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo

20



A una solución del Intermedio 530A (20 mg, 0,027 mmol) y 1H-tetrazol (9,53 mg, 0,136 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió bis(2-(trimetilsilil)etil)diisopropilfosforamida (49,8 mg, 0,136 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 30 min. Después de que se formara el intermedio de fosfito deseado (controlado por TLC), la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió peróxido de hidrógeno (al

25

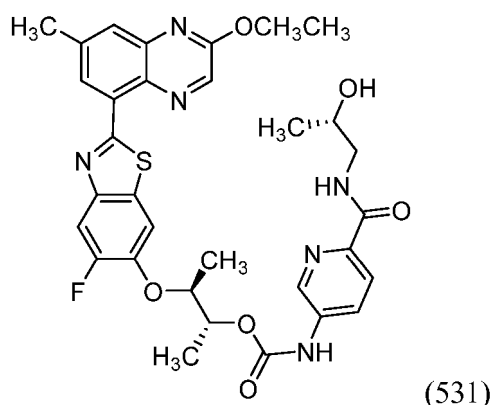
35 % en peso en H₂O) (0,119 ml, 1,361 mmol). Después de 20 min de agitación adicional, el fosfato en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂S₂O₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre Celite y se concentró para dar el Intermedio 530B (27,6 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. Se supuso un rendimiento cuantitativo y el intermedio en bruto se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 LC-MS: Método H, TR = 1,55 min, MS (ESI) m/z: 1015,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 530:

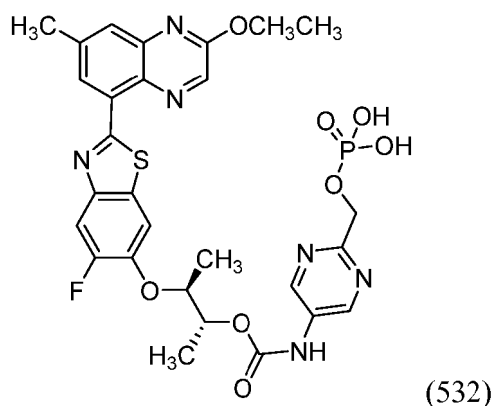
10 A una solución del Intermedio 530B en bruto (28 mg, 0,028 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 min de agitación, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método C, 50-100 % durante 10 min, parada al 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 530 (7,4 mg, 0,009 mmol, rendimiento del 31 %) en forma de una sal TFA de color amarillo en la secuencia de tres etapas. LC-MS: Método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z: 715,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,67-8,59 (m, 2H), 8,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 7,98-7,88 (m, 3H), 7,78 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,22 (td, J = 6,2; 3,2 Hz, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,49 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,27 (s, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -73,51, -134,32.

20 EJEMPLO 531 (6-(((S)-2-hidroxipropil)carbamoyl)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo, TFA

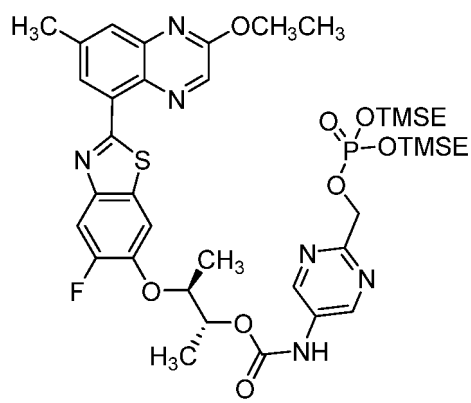


25 El Intermedio I-89 (70 mg, 0,116 mmol) se solvató en THF (1,156 ml) y a la solución se le añadió (S)-1-aminopropan-2-ol (0,12 ml, 1,524 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C. Después de 18 h de calentamiento, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método C, 50-100 % durante 19 min, parada al 100 % durante 10 min) para proporcionar el Ejemplo 531 (55 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z: 649,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07-7,98 (m, 2H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 5,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,48 (s a, 1H), 3,37-3,26 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,47-1,42 (m, 3H), 1,41 (t, J = 5,8 Hz, 6H), 1,05 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

35 EJEMPLO 532 (2-(((fosfonooxi)metil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



Intermedio 532A: (2-(((bis(2-(trimetilsilil)etoxi)fosforil)oxi)metil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

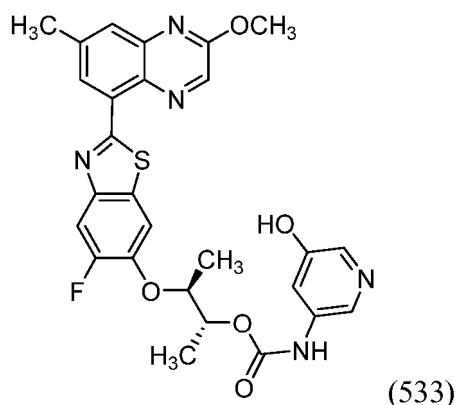


A una solución del Ejemplo 529 (20 mg, 0,035 mmol) y 1H-tetrazol (24,21 mg, 0,346 mmol) en DCM (3457 μ l) se le añadió bis(2-(trimetilsilil)etil)diisopropilfosforamidita (126 mg, 0,346 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió peróxido de hidrógeno (al 35 % en peso en H₂O) (90,8 μ l, 1,037 mmol). La mezcla resultante se dejó descongelar a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂S₂O₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre Celite y se concentró para dar el Intermedio 532A (29,7 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo mezclado con exceso de reactivo de fosfato. Se supuso un rendimiento cuantitativo y el intermedio en bruto se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,52 min, MS (ESI) m/z: 859,5 (M+H)⁺.

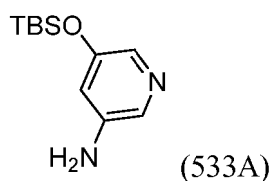
Ejemplo 532:

El Intermedio 532A en bruto (29 mg, 0,034 mmol) se solvató en DCM (2 ml). Se añadió TFA (0,500 ml), causando que la solución se volviera de color amarillo oscuro y burbujeara vigorosamente. Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método C, 50-100 % durante 10 min, parada al 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 532 (12,2 mg, 0,018, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color amarillo en la secuencia de tres etapas. LC-MS: Método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z: 659,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s a, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,06 (dd, J = 6,4; 2,6 Hz, 1H), 4,83-4,74 (m, 2H), 4,74-4,64 (m, 1H), 4,46 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -133,47 (s, 1F). ³¹P RMN (162 MHz, DMSO-d₆) δ 24,2 (s, 1P)

EJEMPLO 533 (5-hidroxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

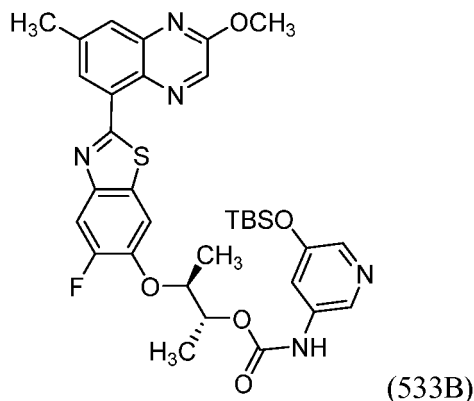


Intermedio 533A: 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)piridin-3-amina



A un vial que contenía 5-aminopiridin-3-ol (75 mg, 0,681 mmol) se le añadieron DCM (6986 μ l) y THF (3493 μ l) seguido de Et₃N (285 μ l, 2,043 mmol). Después, se añadió TBS-Cl (123 mg, 0,817 mmol) a la solución a temperatura ambiente. Después de 1 h de agitación, se añadió MeOH (551 μ l, 13,62 mmol) para inactivar el TBS-Cl restante. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre Celite, se concentró y se co-evaporó con tolueno para proporcionar el Intermedio 533A (150 mg, 0,669 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS: Método H, TR = 0,77 min, MS (ESI) m/z: 225,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,65 (s a, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,21 (s, 6H).

- 10 Intermedio 533B: (5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



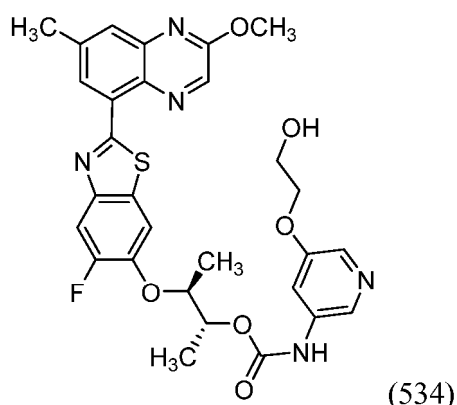
- 15 A una solución del Intermedio I-72 (95 mg, 0,230 mmol) en THF (4595 μ l) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (1620 μ l, 2,298 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el exceso de fosgeno. El cloroformato en bruto resultante se recogió en DCM (2290 μ l) y se añadió lentamente a una suspensión premezclada del Intermedio 533A y piridina (185 μ l, 2,290 mmol) en DCM (2290 μ l). Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por ISCO (24 g, DCM al 0-80 %/EtOAc, Producto al 33 %) para proporcionar el Intermedio 533B (110 mg, 0,133 mmol, rendimiento del 57,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z: 664,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,67 (s a, 1H), 5,21-5,12 (m, 1H), 4,60 (cd, J = 6,2, 3,3 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,23 (s, 6H), 0,00 (s, 9H).

Ejemplo 533:

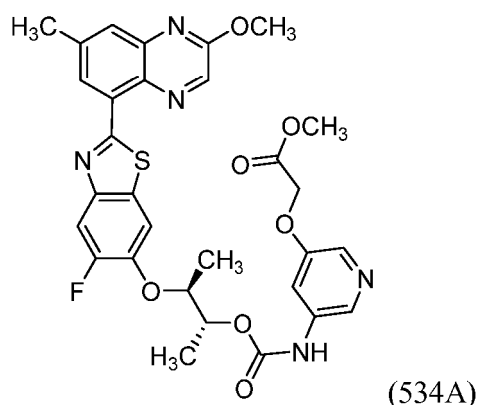
- 30 A una solución del Intermedio 533B (25 mg, 0,030 mmol) en THF (1 ml) se le añadió ácido acético (0,017 ml, 0,301 mmol) seguido de TBAF (1 M en THF) (0,090 ml, 0,090 mmol) (10:35 am). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, antes de que se concentrara y se purificó por HPLC prep. (Método D, 45-90 % durante 22 min, parada a 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 533 (9,3 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 54 %). LC-MS: Método H, TR = 1,00 min, MS (ESI) m/z: 550,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,45 (s a, 1H), 5,11 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 6,4; 2,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,39 (dd, J = 10,7, 6,4 Hz, 6H).

EJEMPLO 534 (5-(2-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

40



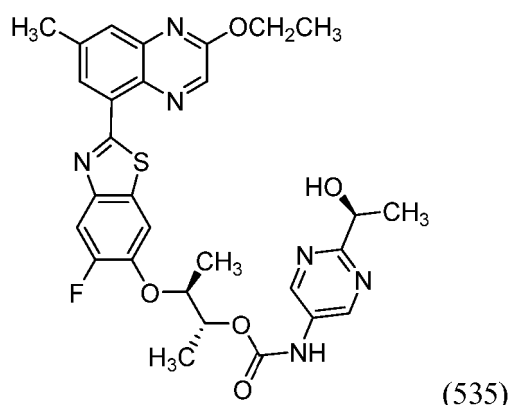
5 Intermedio 534A: 2-((5-((((2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)piridin-3-il)oxi)acetato de metilo



10 A una solución del Ejemplo 533 (25 mg, 0,045 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió carbonato de cesio (22,23 mg, 0,068 mmol) seguido de bromoacetato de metilo (5,03 µl, 0,055 mmol). Después de 1,5 h de agitación vigorosa y a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró sobre un lecho corto de gel de SiO₂. La fase orgánica resultante se concentró para eliminar la DMF residual, se recogió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 534A (22 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite espeso de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z: 622,1 (M+H)⁺.
 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (s a, 1H), 5,20-5,09 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,64-4,54 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,44-1,41 (m, 3H).

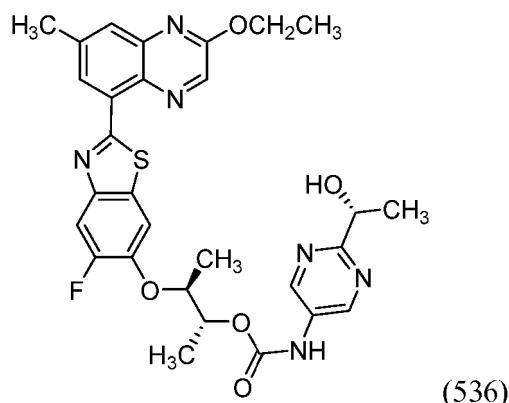
Ejemplo 534:

- 20 Una solución del Intermedio 534A (11 mg, 0,018 mmol) en THF (1 ml) se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se le añadió DIBAL-H (1 M en tolueno) (0,088 ml, 0,088 mmol). Después de la adición del reactivo, la mezcla de reacción se dejó descongelar a temperatura ambiente. Después de 30 min de agitación vigorosa, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M, se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método D, 45-90 % durante 20 min, parada al 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 534 (1,8 mg, 0,002 mmol, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 0,91 min, MS (ESI) m/z: 594,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,51 (s a, 1H), 5,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,99 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,72-3,59 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,38 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 6H).
- 30 EJEMPLO 535 (2-((S)-1-hidroxiethyl)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



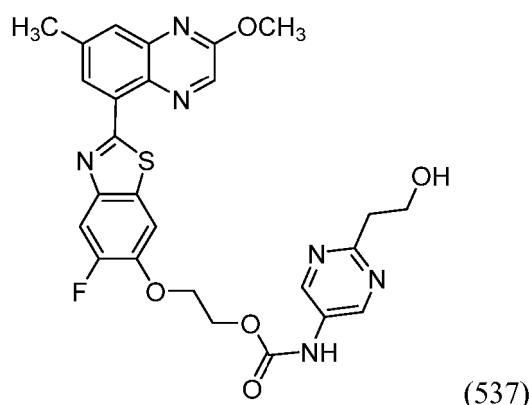
Una solución del Intermedio I-90 (50 mg, 0,085 mmol) en THF (1693 μ l) se enfrió a -78°C . A esta mezcla enfriada se le añadió DIBAL-H (1 M en tolueno) (425 μ l, 0,425 mmol), lo que provocó que la reacción adquiriera un tono rojizo. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó en frío con 1,7 ml de sal de Rochelle, se dejó descongelar a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante una noche. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró sobre Celite y se concentró. El residuo en bruto se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-100 %/DCM, Pdt al 50 %) para proporcionar el Ejemplo 535 (44 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de una mezcla diastereomérica. Este material se purificó adicionalmente por HPLC quiral (Chiracel OD, Semi-prep - Heptano al 80 %/EtOH al 20 %/MeOH (1:1) eluyente isocrático con un caudal de 16 ml/min. Tiempo de retención del diastereómero 60-75 min) para proporcionar el Ejemplo 535 homoquiral (16,4 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 37 %). LC-MS: Método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 593,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,95 (s a, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 5,11-4,98 (m, 2H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (dd, J = 6,5; 2,5 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 536 (2-((R)-1-hidroxietil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

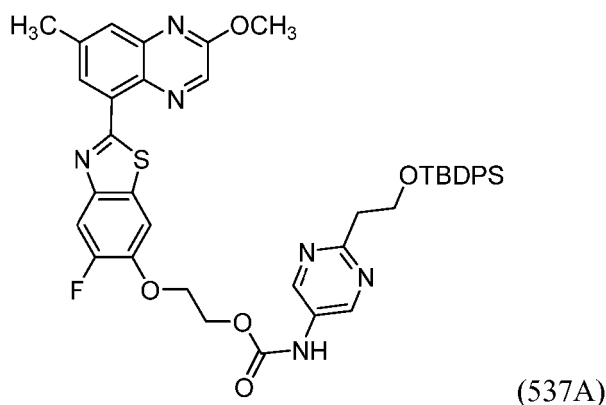


El Ejemplo 536 se sintetizó simultáneamente con el Ejemplo 535 anterior. Por lo tanto, la mezcla diastereomérica anterior se purificó por HPLC quiral (Chiracel OD, Semi-prep - Heptano al 80 %/EtOH al 20 %/MeOH (1:1) eluyente isocrático con un caudal de 16 ml/min. Tiempo de retención del diastereómero 85-100 min) para proporcionar el Ejemplo 536 homoquiral (17,2 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 37 %). LC-MS: Método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 593,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,95 (s a, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,10-4,99 (m, 2H), 4,74 (dd, J = 6,3; 2,8 Hz, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,47 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (dd, J = 6,3; 2,5 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 537 (2-((2-hidroxietil)pirimidin-5-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo



Intermedio 537A: (2-(2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)pirimidin-5-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo

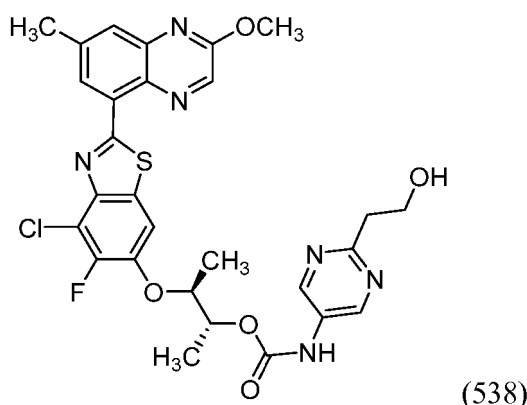


A una solución del Intermedio I-66 (15 mg, 0,039 mmol) en THF (1 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,274 ml, 0,389 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante una noche. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró para dar un residuo en bruto de color amarillo. El intermedio de cloroformiato resultante se recogió en THF (1 ml) y se añadió gota a gota a una solución premezclada del Intermedio I-98 (13,49 mg, 0,036 mmol) y piridina (0,014 ml, 0,179 mmol) en THF (1 ml). Después de 10 min de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el exceso de piridina, y el Intermedio 537A se llevó a la etapa de desprotección posterior sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,46 min, MS (ESI) m/z: 789,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 537:

A una solución en bruto del Intermedio 537A (14 mg, 0,018 mmol) en THF (0,75 ml) y MeOH (0,75 ml) se le añadió ácido (R)-(-)-canforsulfónico (12,37 mg, 0,053 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C. Después de 1,5 h de calentamiento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con trietilamina (0,025 ml, 0,177 mmol). La mezcla resultante se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método D, 40-80 % durante 22 min, parada al 100 % durante 5 min) para proporcionar el Ejemplo 537 (5,2 mg, 0,009 mmol, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color amarillo en la secuencia de tres etapas. LC-MS: Método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z: 550,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16 (s a, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 4,57 (s a, 2H), 4,45 (s a, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,82 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H).

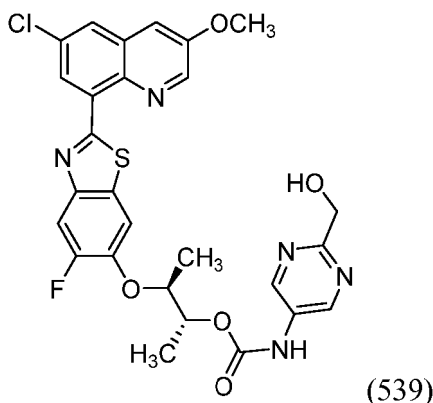
EJEMPLO 538 (2-(2-hidroxietil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



(538)

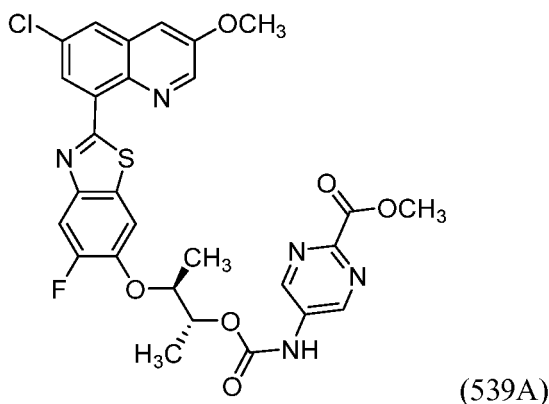
El Ejemplo 538 se preparó de manera análoga al Ejemplo 536 anterior. Por lo tanto, el Intermedio I-81 se hizo reaccionar con fosgeno, seguido del Intermedio I-98, seguido de CSA para proporcionar el Ejemplo 538 (rendimiento del 66 % en la secuencia de tres etapas) después de la purificación por HPLC prep. (Método D, 55-90 % durante 25 min, parada al 90 % durante 4 min). LC-MS: Método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) m/z: 612,9, 614,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s a, 1H), 8,76 (s a, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 5,14 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,34 (s a, 1H), 2,94 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 539 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



(539)

Intermedio 539A: 5-((((2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo



(539A)

A una solución del Intermedio I-91 (30 mg, 0,069 mmol) en THF (1386 µl) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (489 µl, 0,693 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante una noche. Después de 16 h, la mezcla se concentró para eliminar el exceso de fosgeno. El cloroformato resultante se recogió en DCM (7,00 ml) y se añadió lentamente a una solución premezclada del Intermedio I-107 (39,6 mg, 0,209 mmol) y piridina (0,084 ml, 1,044 mmol) en DCM (1,4 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por ISCO (12 g, EtOAc al 0-100 %/DCM) para proporcionar el Intermedio 539A (24 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 42,3 %). LC-MS: Método H,

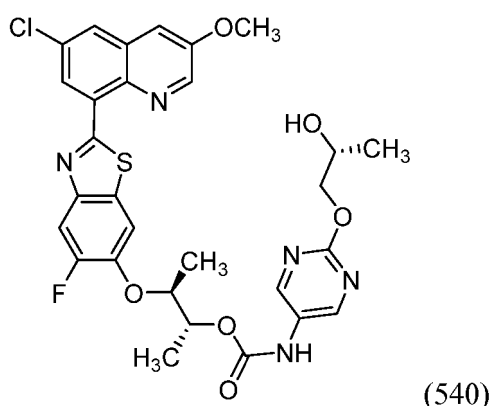
TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z: 612,2, 614,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (s, 2H), 8,75 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,23-5,10 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 4H).

5 Ejemplo 539:

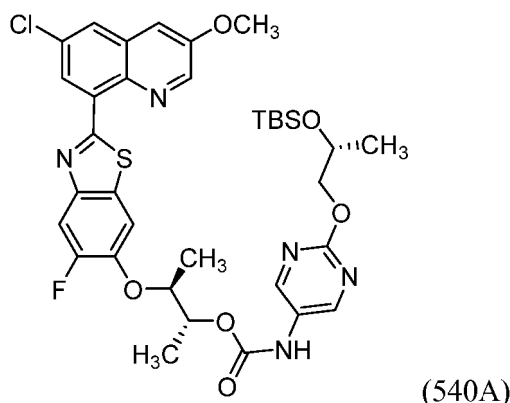
El Ejemplo 539 se preparó de manera análoga a los alcoholes primarios descritos en la tabla anterior. Por lo tanto, el Intermedio 539A se hizo reaccionar con DIBAL-H para proporcionar el Ejemplo 539 (rendimiento del 10 %) después de la purificación por HPLC prep.

(Método D, 45-90 % durante 22 min, parada al 100 % durante 5 min). LC-MS: Método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z: 584,2, 586,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s a, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,83 (s a, 2H), 8,64 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 5,14 (s a, 1H), 4,82 (s a, 1H), 4,51 (s a, 2H), 4,00 (s a, 3H), 1,41 (s a, 6H).

EJEMPLO 540 (2-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



Intermedio 540A: (2-((R)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



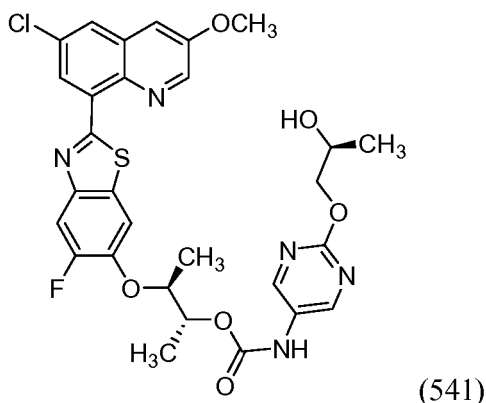
A una solución del Intermedio I-91 (40 mg, 0,092 mmol) en THF (1848 µl) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (652 µl, 0,924 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante una noche. Después de 16 h, la mezcla se concentró para eliminar el exceso de fosgeno. El cloroformiato resultante se recogió en THF (1,0 ml) y se añadió gota a gota a una solución premezclada del Intermedio I-104 (19,19 mg, 0,068 mmol) y piridina (0,036 ml, 0,451 mmol) en THF (1 ml). Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el exceso de piridina y se llevó a la desprotección de TBS sin purificación adicional. LC-MS: Método H, TR = 1,48 min, MS (ESI) m/z: 742,0, 744,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 540:

A una solución en bruto del Intermedio 540A (33 mg, 0,044 mmol) en THF (0,75 ml) y MeOH (0,750 ml) se le añadió ácido R(-)-canforsulfónico (31,0 mg, 0,133 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C. Después de 30 min de calentamiento, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió trietilamina (0,062 ml, 0,445 mmol) para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. (Método

D, 55-100 % durante 20 min, parada al 100 % durante 7 min) para proporcionar el Ejemplo 540 (17,6, 0,027 mmol, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z: 628,0, 629,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s a, 1H), 8,86 (s a, 1H), 8,62 (s a, 3H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 5,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,82 (s a, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 4H), 3,92 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,40 (t, J = 6,3 Hz, 6H), 1,12 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

EJEMPLO 541 (2-((S)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

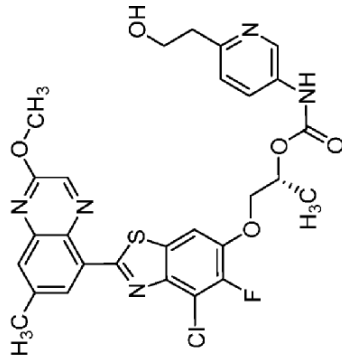
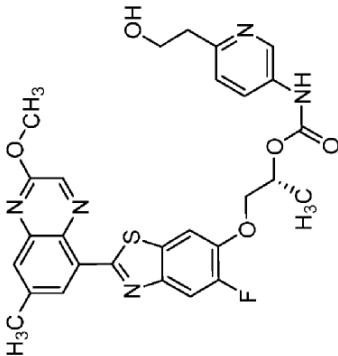


El Ejemplo 541 se preparó de manera análoga al Ejemplo 540 descrito anteriormente. Por lo tanto, el Intermedio I-91 se hizo reaccionar con fosgeno, seguido del Intermedio I-103, seguido de CSA para proporcionar el Ejemplo 541 (rendimiento del 72 % en la secuencia de tres etapas) después de la purificación por HPLC prep. (Método D, 60-100 % durante 20 min, parada al 100 % durante 6 min). LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z: 628,0, 629,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s a, 1H), 8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,60 (s a, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (dt, J = 11,4; 5,6 Hz, 1H), 1,44-1,34 (m, 6H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

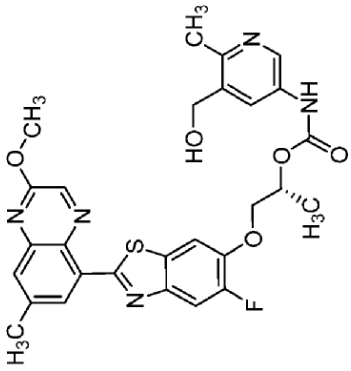
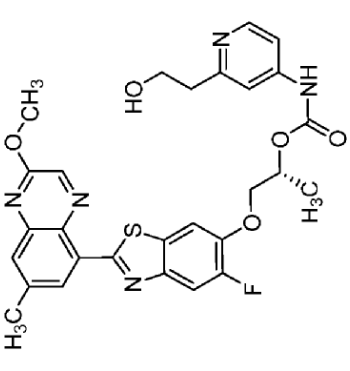
Preparación de Ejemplos de Carbamato

A una solución del quinoxalin-benzotiazol alcohol apropiadamente sustituido (1,0 equiv.) en THF (0,05 M) se le añadió una solución de fosgeno (al 15 % en peso en tolueno, 10 equiv.). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de que el cloroformiato intermedio se concentrara al vacío. Este cloroformiato en bruto se recogió en THF (0,05 M) y se añadió gota a gota a una solución premezclada de piridina (10 equiv.) y el aminoheterociclo apropiadamente sustituido (1,1-3,0 equiv.) en THF (0,05 M) o DCM (0,05), el que ofreciera la mejor solubilidad del reactivo. Después de 30 min de agitación, la mezcla combinada se concentró, se recogió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para producir el ejemplo deseado.

Si el reactivo amino-heterociclo contenía un grupo protector de sililo, el grupo sililo se eliminó de acuerdo con el Procedimiento J antes de la purificación final. Si el reactivo amino-heterociclo contenía un grupo protector de acetónido, el cetel se eliminó de acuerdo con el Procedimiento K antes de la purificación final.

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
542		I-69	I-109	598,1	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,136	45-90 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (s a, 1H), 8,40-8,75 (m, 3H), 7,70-7,99 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,27-4,49 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,75 (s a, 2H), 2,81-2,91 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,10 Hz, 3H).
543		I-67	I-109	564,2	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 1,962	40-80 % 5 min, 100 % 20 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,96-9,57 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62-8,49 (m, 2H), 8,10-7,94 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,32-5,15 (m, 1H), 4,67-4,53 (m, 1H), 4,41-4,23 (m, 2H), 4,13-4,05 (m, 3H), 3,69 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,66-2,59 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

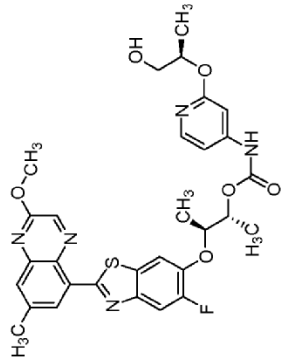
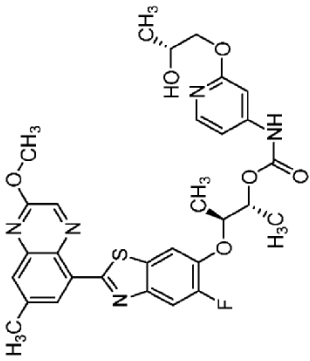
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
544		I-67	I-112	564,1	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 1,961	40-80 % 20 min, 100 % 6 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 5,19 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,32-4,11 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
545		I-67	I-94	564,15	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 1,960	50-100 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,11 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,98-7,84 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

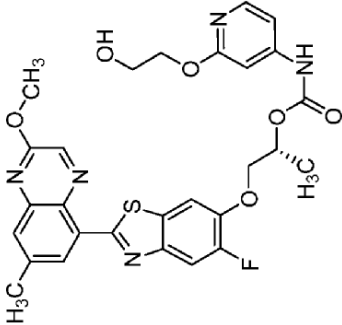
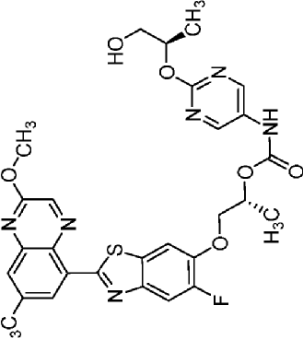
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
546		I-67	I-385B	550,2	HPLC ortogonal método B inyección 2, 1,995	15-100 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,96 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62-8,45 (m, 2H), 8,06-7,84 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,50-4,46 (m, 2H), 4,39-4,18 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,50-1,20 (m, 3H).
547		I-72	I-94	578,19.	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,058	30-80 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46-7,28 (m, 2H), 5,18 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,84 (s a, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,57-3,43 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,46 (t, J = 6,4 Hz, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
549		I-72	I-111	608,20	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,178	30-80 % 22 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,08 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99-7,89 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,01 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,19-5,01 (m, 2H), 4,89-4,74 (m, J = 3,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,56-3,34 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,40 (t, J = 6,1 Hz, 6H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
550		I-72	I-111	608,20	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,167	30-80 % 22 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,05-7,89 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,02 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,12 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,04-3,85 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,40 (t, J = 5,6 Hz, 6H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
552		I-67	I-110	580,1	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,003	30-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,59-8,49 (m, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03-7,89 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 5,6; 1,7 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,35-5,21 (m, 1H), 4,43-4,24 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, J = 5,0, 5,0 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,68 (c, J = 5,5 Hz, 2H), 3,43 (s a, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
553		I-67	I-106	595,15.	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,265	45-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (s a, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 5,29-5,19 (m, 1H), 5,10-4,97 (m, 1H), 4,42-4,20 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
554		I-72	I-106	609,19	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,348	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,89-9,70 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,59 (s a, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,20-4,53 (m, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,60-3,47 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,44-1,31 (m, 6H), 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
555		I-67	I-97	581,1.	LCMS Método H, 1,11	50-100 % 10 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,68-8,54 (m, 3H), 8,12-7,94 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 5,34-5,14 (m, 1H), 4,99-4,75 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 4,32-4,17 (m, J = 5,0, 5,0 Hz, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,75-3,61 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
556		I-72	I-97	595,2	LCMS Método H, 1,16	50-100 % 10 min, 100 % 8 min	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (s a, 2H), 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 5,02 (cd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 4,80-4,68 (m, 2H), 4,16 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,60 (c, J = 5,4 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,31 (m, 6H).
557		I-67	I-92	592,36	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,052	40-100 % 10 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57-8,45 (m, 2H), 8,05-7,89 (m, 2H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,30-5,16 (m, J = 6,3, 3,2 Hz, 1H), 4,40-4,19 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,06 (s, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
558		I-67	I-105	595,20	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,270	45-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,67 (s a, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,05-7,93 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 5,40-5,25 (m, 1H), 5,15-4,91 (m, 1H), 4,46-4,27 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
559		I-72	I-92	606,35	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,138	40-100 % 12 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83-9,57 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,52-8,42 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 6,3; 2,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,38 (dd, J = 11,1; 6,3 Hz, 7H), 1,03 (s, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
560		I-72	I-105	609,20	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,362	35-75 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (s a, 1H), 8,76-8,34 (m, 4H), 8,02-7,85 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 5,16-4,91 (m, 2H), 4,79 (s a, 1H), 4,09-3,97 (m, 4H), 3,72-3,65 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,43-1,33 (m, 6H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
561		I-72	I-95	606,22	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,253	15-100 % 19 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,04-7,86 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 6,44-6,31 (m, 2H), 6,13 (s a, 1H), 4,95 (dd, J = 6,4; 3,1 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 6,1; 3,1 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,37-1,29 (m, J = 5,8, 5,8 Hz, 7H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
562		I-72	I-96	622,21	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,199	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16-7,80 (m, 4H), 7,12-6,86 (m, 2H), 5,30-5,11 (m, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 4,97-4,81 (m, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,45 (t, J = 6,1 Hz, 6H), 1,20 (s, 6H).
563		I-72	I-108	636,26	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,190	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 6,92 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,09-4,99 (m, J = 6,7, 2,7 Hz, 1H), 4,78-4,67 (m, J = 6,3, 2,6 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 6,6 Hz, 6H), 1,06 (s, 6H).

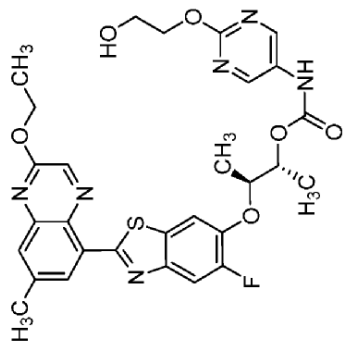
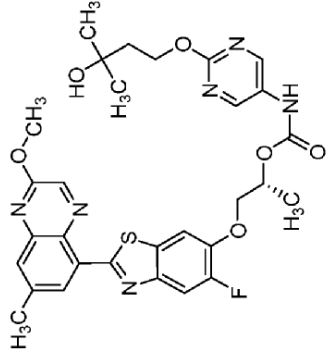
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
564		I-67	I-98	565, 15	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,111	45-85 % 25 min, 100 % 6 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80-8,62 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 7,99-7,88 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 5,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,40-4,32 (m, J = 8,2 Hz, 1H), 4,31-4,20 (m, J = 10,8, 6,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,81 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
565		I-72	I-98	579, 18	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,298	45-90 % 25 min, 100 % 6 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78-8,67 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 8,04-7,89 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 5,19-5,05 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 3,79 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
566		I-80	I-98	593,24	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,359	50-100 % 20 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,51 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,87-3,62 (m, 2H), 2,94 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,54-1,28 (m, 9H).
567		I-67	I-108	622,2	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,087	50-100 % 20 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,09-7,91 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,01 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,45-4,14 (m, 4H), 4,08 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,14 (s, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
568		I-80	I-97	609,19	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,408	30-100 % 15 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,57 (s, 3H), 8,06-7,92 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 5,14-5,03 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,55 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,23 (s a, 2H), 3,74-3,63 (m, J = 4,9 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,42-1,31 (m, 6H).
569		I-67	I-100	623,15	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,345	45-100 % 21 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (s a, 1H), 8,71-8,56 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,02-7,86 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,41-4,18 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,81 (s a, 2H), 1,41 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,14 (s a, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
570		I-72	I-100	637,2	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,436	50-100 % 6 min, 100 % 22 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (s a, 1H), 8,70-8,42 (m, 4H), 8,09-7,86 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 5,16-5,03 (m, 1H), 4,91-4,72 (m, J = 6,4 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,79 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,45-1,31 (m, J = 6,7 Hz, 6H), 1,19-1,01 (m, 6H).
571		I-72	I-93	594,15	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,303	35-100 % 15 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,57 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,01-7,86 (m, 2H), 7,77 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,67 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,59-3,55 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,38 (dd, J = 12,1, 6,3 Hz, 6H).

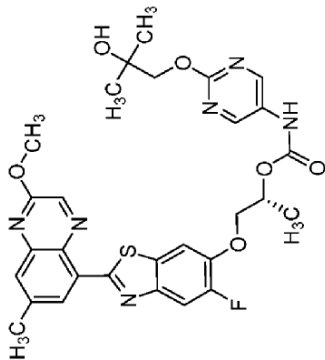
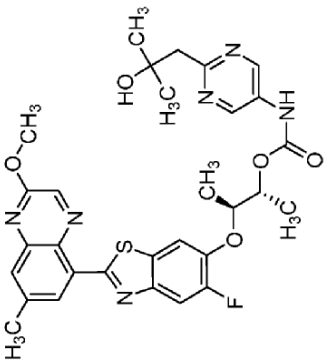
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
572		I-67	I-93	580,17	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,215	35-100 % 10 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80-9,39 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,78 (s a, 2H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,23 (s a, 1H), 4,36-4,23 (m, 2H), 4,19 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,68 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,59 (s a, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
573		I-72	I-99	644,18	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,541	45-100 % 15 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,65 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,02-7,88 (m, 2H), 7,79 (s a, 2H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,78-3,65 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,38 (dd, J = 11,0, 6,4 Hz, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
574		I-67	I-99	630,16	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,460	35-100 % 15 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85-9,51 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,93-7,68 (m, 4H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,22 (s a, 1H), 4,51 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 4,37-4,18 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,75-3,73 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
575		I-72	I-101	623,2	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,418	40-80 % 30 min, 100 % 6 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (s a, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,02 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95-3,89 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,38-1,26 (m, 6H), 1,10 (s, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
576		I-67	I-101	609,19	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,340	50-83 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,62 (s a, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 5,35-5,03 (m, 1H), 4,44-4,22 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,18 (s, 6H).
577		I-72	I-102	607,21	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,366	40-80 % 25 min, 100 % 6 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,14-9,80 (m, 1H), 8,84-8,76 (m, 2H), 8,75-8,71 (m, 1H), 8,61-8,55 (m, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 5,19-5,03 (m, 1H), 4,91-4,73 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 3H), 2,66-2,59 (m, 3H), 1,45-1,32 (m, 6H), 1,11-1,04 (m, 6H).

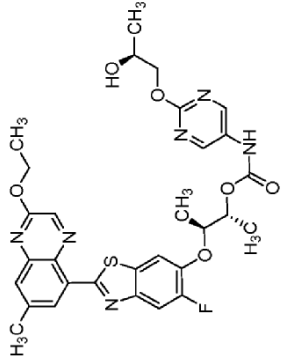
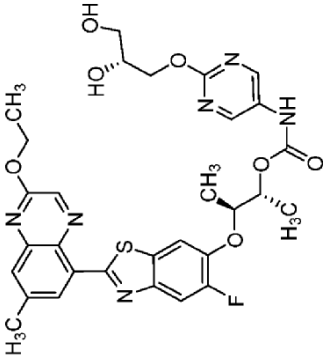
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
578		I-72	I-103	609,19	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,333	35-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85-9,67 (m, 1H), 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,62-8,51 (m, 3H), 8,06-7,90 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 5,16-5,04 (m, J = 6,7 Hz, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,84-4,73 (m, J = 6,1, 2,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 4H), 4,04-3,83 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,1 Hz, 6H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
579		I-91	I-98	598,13	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,232	45-90 % 20 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,11-9,73 (m, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,76 (s a, 2H), 8,64 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 5,20-5,04 (m, 1H), 4,87-4,73 (m, 1H), 4,00 (s a, 3H), 3,83-3,65 (m, 2H), 2,97-2,84 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
580		I-80	I-103	623,21	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,466	50-100 % 10 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,79 (s a, 1H), 8,76-8,32 (m, 4H), 8,05-7,88 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 5,18-5,03 (m, 1H), 4,87-4,73 (m, 1H), 4,52 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,14-3,76 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,52-1,33 (m, 10H), 1,11 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
581		I-72	I-104	609,1	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,35	50-100 % 22 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,79 (s a, 1H), 8,76-8,45 (m, 4H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,17-5,06 (m, J = 4,0 Hz, 1H), 4,86-4,74 (m, J = 3,4 Hz, 1H), 4,17-4,05 (m, 4H), 4,04-3,86 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,45-1,35 (m, 6H), 1,12 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

(continuación)

N ^o de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
582		I-80	I-104	623,0	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,51	45-90 % 22 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s a, 1H), 8,74-8,43 (m, 4H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,17-5,05 (m, J = 6,1 Hz, 1H), 4,88-4,73 (m, 1H), 4,54 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,18-3,86 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,40-1,36 (m, J = 6,7 Hz, 6H), 1,12 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
583		I-80	I-114	639,2	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,402	45-90 % 22 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,93-9,60 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,62 (s a, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 6,4; 2,7 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,53 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,26 (dd, J = 11,0; 4,3 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,8; 6,6 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,39-3,28 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,42-1,36 (m, 6H).

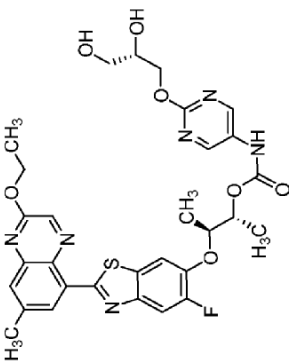
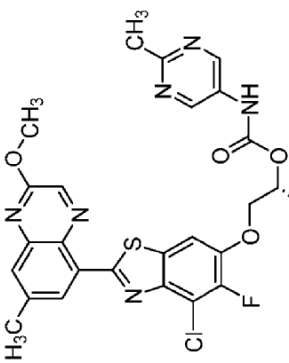
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
584		612	I-98	579,2	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,24	45-90 % 22 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,03 (s a, 1H), 8,79 (s a, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 6,9; 2,3 Hz, 2H), 5,19-5,05 (m, 1H), 4,79-4,68 (m, 1H), 4,61 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,81 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,45-1,45 (m, 1H), 1,39 (dd, J = 11,9, 6,4 Hz, 6H).
585		I-72	I-113	625,3	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,25	45-90 % 18 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,62 (s a, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 6,4; 2,7 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 6,1, 2,7 Hz, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,14 (ddd, J = 10,5, 6,6, 3,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,52-3,13 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,46-1,21 (m, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
586		I-69	I-98	600,1	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,24	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s a, 1H), 8,78 (s a, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,36-5,17 (m, J = 2,7 Hz, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, J = 10,8, 6,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,87-3,74 (m, 2H), 2,96 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
587		I-72	I-114	625,0	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,17	45-90 % 18 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,62 (s a, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 6,4, 2,4 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,85-4,74 (m, 1H), 4,68 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 11,0, 4,0 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,8, 6,6 Hz, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,68-3,54 (m, 1H), 3,46-3,31 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,46-1,17 (m, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
588		I-80	I-113	639,1	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,337	55-90 % 25 min, 100 % 4 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (s a, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,10 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,66 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,54 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,32-4,23 (m, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,83-3,68 (m, 1H), 3,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,42-1,36 (m, 6H).
589		I-69	-	569,05	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,218	45-85 % 22 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,74 (s a, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,35-4,46 (m, 1H), 4,22-4,32 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,41 Hz, 3H).

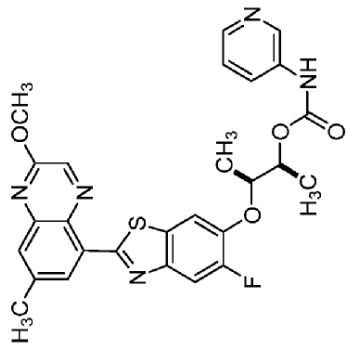
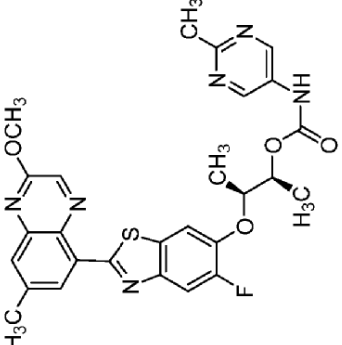
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
590		I-69	-	569,05	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,229	40-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,15 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,27 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,98-7,25 (m, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,36 (s a, 1H), 4,27 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,41 Hz, 3H).
591		I-69	-	555,10	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,452	30-90 % 21 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,05-10,37 (m, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,38 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 5,29 (dd, J = 3,03; 6,33 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 3,03; 10,73 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 5,91; 10,87 Hz, 1H), 4,07-4,11 (m, 3H), 2,64 (s, 4H), 1,44 (d, J = 6,60 Hz, 4H).

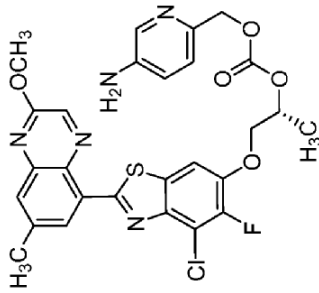
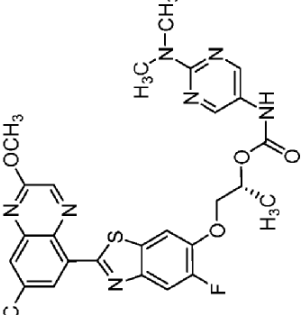
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
592		I-67	-	534,2	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,063	40-80 % 22 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,84 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55-8,42 (m, 2H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,82-7,67 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,36-5,02 (m, 1H), 4,41-4,17 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,40-2,23 (m, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
593		I-80	I-117	634,9	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,63	60-100 % 15 min, 100 % 10 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,92 (s a, 1H), 8,70 (s a, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,18-5,02 (m, J = 6,6, 2,6 Hz, 1H), 4,87-4,71 (m, J = 4,0 Hz, 1H), 4,50 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,03 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,53-1,12 (m, 9H).

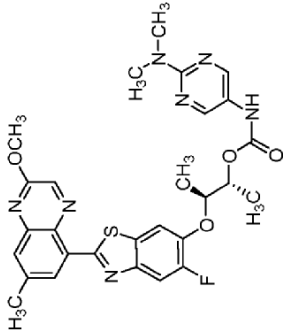
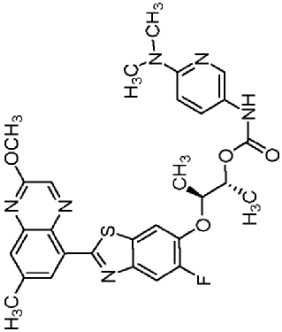
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
594		612	-	533,9	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,15	45-90 % 22 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,03 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,26 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 5,18-4,96 (m, 1H), 4,79-4,64 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,39 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 6H).
595		612	-	549,0	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,40	50-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,02 (s a, 1H), 8,90-8,68 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,27-4,96 (m, 1H), 4,81-4,55 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,39 (dd, J = 11,9, 6,4 Hz, 6H).

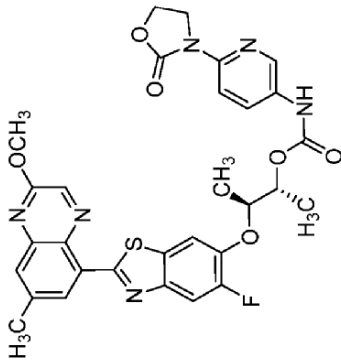
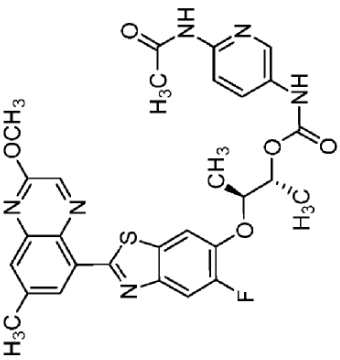
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
596		I-69	I-385A	584,1	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,13	35-68 % 25 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (s a, 1H), 8,34-8,65 (m, 3H), 7,82-7,98 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 5,16-5,33 (m, 1H), 4,47 (s a, 2H), 4,20-4,38 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,71 Hz, 3H).
597		I-67	I-115	564,2	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,25	25-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,44 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 5,29-5,07 (m, 1H), 4,32 (s a, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,05 (s a, 6H), 2,62 (s, 3H), 1,38 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
598		I-72	I-115	578,2	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,308	40-80 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (s a, 2H), 8,07-7,87 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 5,03 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,02 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 1,43-1,27 (m, 6H).
599		I-72	-	577,20	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,762	70-100 % 12 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,32 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (s a, 1H), 6,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,93 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 1,36 (dd, J = 13,4, 5,8 Hz, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
600		I-72	-	619,15	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,41	50-100 % 10 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,06-7,83 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 6,3; 2,6 Hz, 1H), 4,51-4,30 (m, 2H), 4,12-3,97 (m, 5H), 2,60 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 6H).
601		I-72	-	591,20	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,104	50-100 % 12 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,75 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,09-7,89 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 6,1; 2,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,6 Hz, 6H).

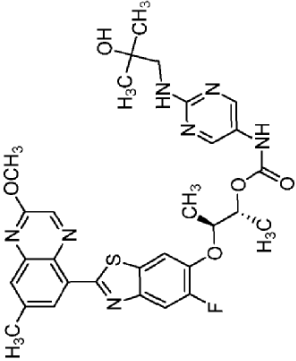
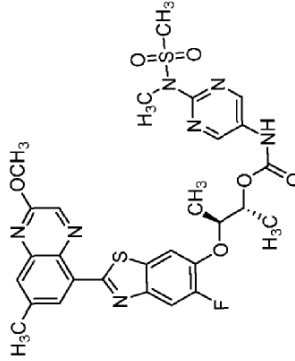
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
602		I-72	-	549,20	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,034	45-90 % 25 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,25 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,43 (s a, 1H), 6,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,73 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,44-1,30 (m, 6H).
603		I-72	-	619,21	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,267	30-100 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,51-9,30 (m, 1H), 8,77-8,72 (m, 1H), 8,63-8,52 (m, 1H), 8,25-8,13 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,73-7,58 (m, 1H), 6,90-6,70 (m, 1H), 5,13-4,99 (m, 1H), 4,86-4,59 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,75-3,61 (m, 8H), 2,64 (s, 3H), 1,42-1,31 (m, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
604		I-72	-	706.05	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,525	30-70 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,06 (s a, 1H), 10,12-9,78 (m, 1H), 8,79 (s a, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 7,3; 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,87-7,76 (m, 1H), 7,57 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,86 (dd, J = 6,4; 2,6 Hz, 1H), 4,15-4,02 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,51-1,37 (m, 6H).
605		I-72	-	602.55	HPLC ortogonal método B inyección 2, 2,196	40-80 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,25 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,11-7,88 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (s a, 1H), 6,35 (s a, 1H), 5,03 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,11-4,02 (m, 3H), 3,27 (s a, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,88 (s a, 4H), 1,36 (dd, J = 14,5, 5,3 Hz, 8H).

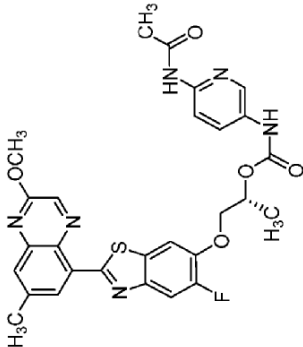
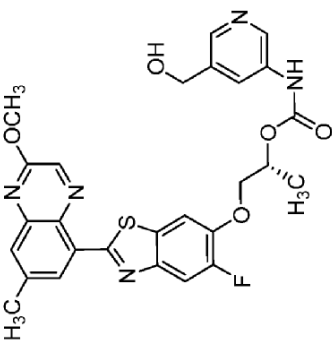
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
606		I-72	-	622,0	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,219	30-70 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,03-7,88 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 5,03 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,22 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,47-1,24 (m, 6H), 1,06 (s, 6H).
607		I-72	I-116	642,16	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,517	30-70 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 8,76-8,61 (m, 2H), 8,56-8,45 (m, 2H), 7,79-7,68 (m, 3H), 5,18-5,05 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,36 (d, J = 1,5 Hz, 6H), 2,63 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

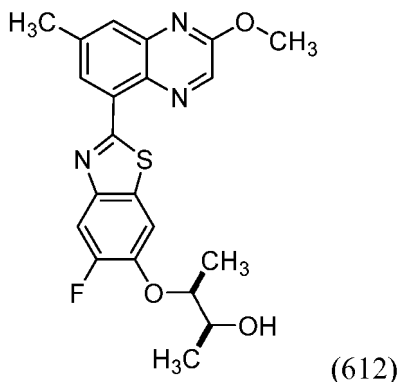
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
608		I-72	-	620,12	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,438	40-80 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,46 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (s a, 2H), 8,07-7,89 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 5,04 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,79 (s a, 1H), 4,06 (s, 4H), 3,68-3,50 (m, 8H), 2,61 (s, 3H), 1,75-1,75 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
609		I-67	-	605,16	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,362	20-100 % 15 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,01-7,86 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,55-4,19 (m, 4H), 4,16-3,99 (m, 5H), 3,62-3,52 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

(continuación)

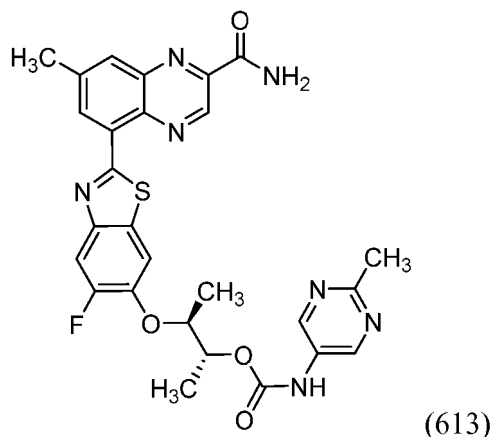
N.º de Ej.	Estructura	R-OH	R-NH ₂	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)	HPLC Prep. Método D	RMN
610		I-67	-	577,17	HPLC ortogonal método B Inyección 2, 2,056	20-100 % 20 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06-7,91 (m, 3H), 7,87-7,78 (m, 2H), 5,24 (td, J = 6,3; 3,4 Hz, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
611		I-67	I-119	550,20	2,155	45-95 % 13 min, 100 % 6 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,96-9,57 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62-8,49 (m, 2H), 8,10-7,94 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,32-5,15 (m, 1H), 4,67-4,53 (m, 1H), 4,41-4,23 (m, 2H), 4,13-4,05 (m, 3H), 3,69 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,66-2,59 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 612 (2S,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol



5 Este intermedio se preparó a partir de (2R,3S)-butano-2,3-diol usando la misma secuencia de síntesis que se ha descrito para el Intermedio I-72. LC-MS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z : 414,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70-8,62 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,60-7,45 (m, 1H), 4,36-4,19 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,05-3,87 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,65-2,58 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

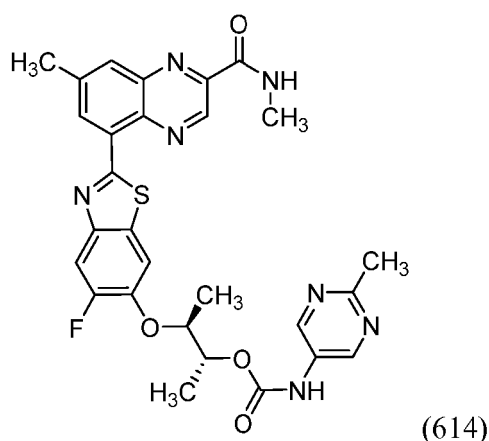
10 EJEMPLO 613 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-carbamoil-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



15 El Intermedio I-75 se disolvió en una solución 7 M de amoníaco en MeOH (2 ml, 92 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 12 h a 65 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (Método D, 30-70 % 20 min, 100 % 5 min) para producir el Ejemplo 613 (8,4 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 74 %). LC-MS: Método H, TR = 0,99 min, MS (ESI) m/z : 562,20 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,73 (s a, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,19-7,73 (m, 4H), 5,12 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 6,3; 2,6 Hz, 1H), 3,48-3,26 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,41 (t, J = 6,4 Hz, 7H).

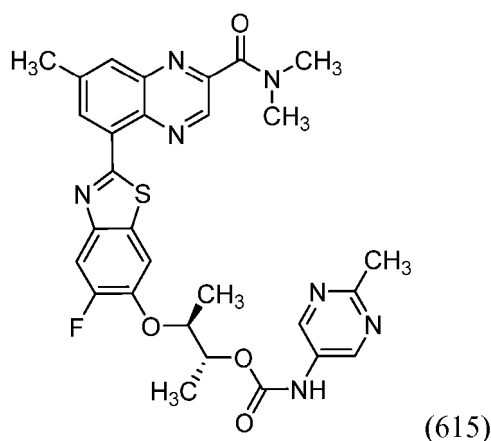
20

EJEMPLO 614 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(7-metil-2-(metilcarbamoil)quinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



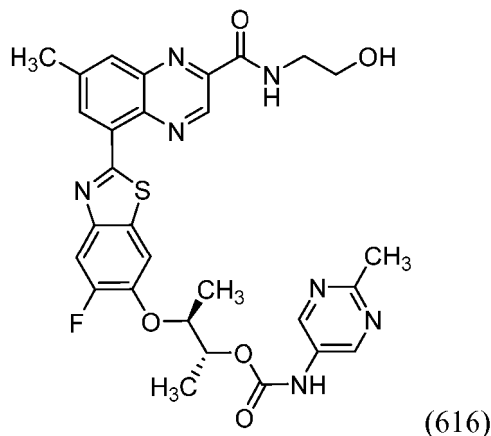
El Ejemplo 614 se preparó a partir de metilamina (al 33 % en EtOH) usando el método descrito para el Ejemplo 613. LC-MS: Método H, TR = 0,99 min, MS (ESI) m/z : 576,18 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 9,07 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,73 (s a, 2H), 8,11-8,01 (m, 2H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,98-2,90 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,52 (s a, 3H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 6H).

EJEMPLO 615 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-(dimetilcarbamoyl)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



El Ejemplo 615 se preparó a partir de dimetilamina (2 M en THF) usando el método descrito para el Ejemplo 613. LC-MS: Método H, TR = 0,99 min, MS (ESI) m/z : 590,20 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s a, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,72 (s a, 2H), 8,09-8,03 (m, 2H), 7,96 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,26-3,07 (m, 6H), 2,69 (s, 3H), 1,40 (t, J = 6,4 Hz, 6H).

EJEMPLO 616 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-((2-hidroxi)etil)carbamoyl)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



El Ejemplo 616 se preparó a partir de 2-aminoetanol usando el mismo método que se ha descrito para el Ejemplo 613.
LCMS: Método H, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z : 606,0 (M+H)⁺.

Preparación de Ejemplos de Alcohol

5

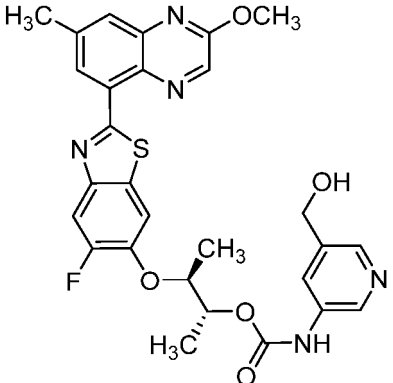
Los alcoholes de la tabla adjunta se prepararon de acuerdo con los tres siguientes procedimientos generales.

10

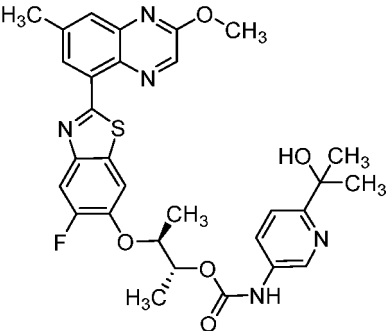
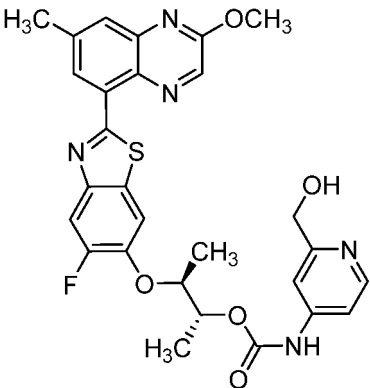
Alcoholes primarios: El hetero-aril éster apropiadamente sustituido se sometió a las condiciones descritas en el Procedimiento G. La purificación por HPLC prep. (Método D) proporcionó el ejemplo deseado.

Alcoholes secundarios: El hetero-aril aldehído apropiadamente sustituido se sometió a las condiciones descritas en el Procedimiento H. La purificación por HPLC prep. (Método D) proporcionó el ejemplo deseado.

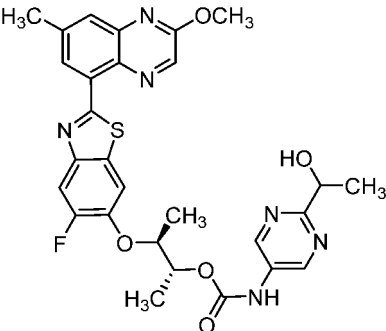
Alcoholes terciarios: El hetero-aril éster apropiadamente sustituido se sometió a las condiciones descritas en el Procedimiento H. La purificación por HPLC prep. (Método D) proporcionó el ejemplo deseado.

N.º de Ej.	Estructura	Éster/Aldehído	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC ortogonal método B Inyección 2	HPLC Prep. Método D	RMN
617		I-118	564,0	2,037	45-90 % 20 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,89 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,33 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,19-5,03 (m, J = 6,6, 2,6 Hz, 1H), 4,83-4,73 (m, 1H), 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,41 (t, J = 6,3 Hz, 6H)

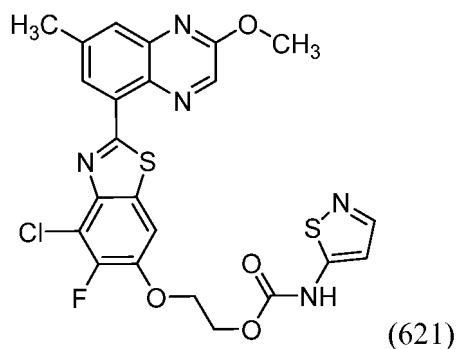
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster/Aldehído	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC ortogonal método B Inyección 2	HPLC Prep. Método D	RMN
618		I-74	592,1	2,126	45-90 % 12 min, 100 % 5 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,56-8,48 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,43-1,37 (m, 12H)
619		I-85	564,1	2,092	55-85 % 25 min, 85 % 4 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,18 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,41 (t, J = 6,0 Hz, 6H)

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Éster/Aldehído	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC ortogonal método B Inyección 2	HPLC Prep. Método D	RMN
620		I-120	579,2	2,384	45-90 % 20 min, 100 % 7 min	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,40-3,37 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,41 (dd, J = 6,0; 4,1 Hz, 6H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

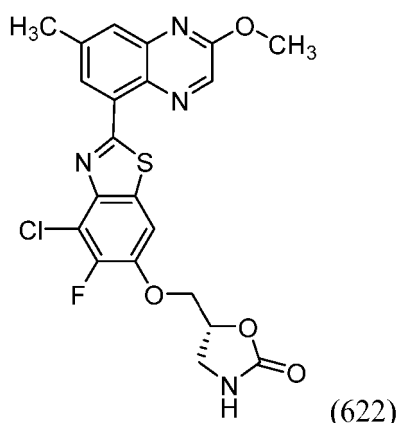
EJEMPLO 621 isotiazol-5-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo



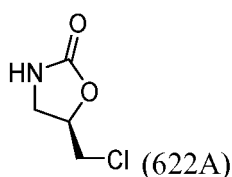
5

El Ejemplo 318 (12 mg, 0,029 mmol), ácido isotiazol-5-carboxílico (7,38 mg, 0,057 mmol) y trietilamina (7,97 µl, 0,057 mmol) se suspendieron en tolueno (1 ml) en un vial de 1 dram de presión nominal. Se añadió difenilfosforil azida (15,73 mg, 0,057 mmol) a la mezcla, que se calentó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Método D, 65-100 % 20 min, 100 % 5 min) para producir el Ejemplo 621 (1,3 mg, 2,38 mmol, rendimiento del 8 %). LC-MS: Método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) m/z: 546,10 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02-8,12 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,61-4,69 (m, 2H), 4,46-4,56 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,19 (s, 3H).

15 EJEMPLO 622 (R)-5-(((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)metil)oxazolidin-2-ona



Intermedio 622A: (R)-5-(clorometil)oxazolidin-2-ona

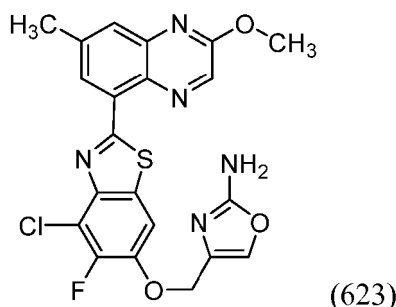


Se disolvieron (R)-2-(clorometil)oxirano (285 mg, 3,08 mmol), cianato potásico (500 mg, 6,16 mmol) y sulfato de magnesio (742 mg, 6,16 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C en un condensador de reflujo durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el Intermedio 622A (210 mg, 1,549 mmol, rendimiento del 50,3 %). El producto se usó más adelante sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,81 (s a, 1H), 4,98-4,75 (m, 1H), 3,84-3,65 (m, 3H), 3,57 (ddd, J = 9,0, 5,9, 1,0 Hz, 1H).

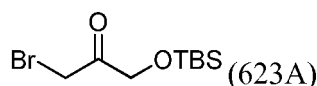
Ejemplo 622:

El Intermedio I-65 (30 mg, 0,080 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) junto con carbonato potásico (33,1 mg, 0,239 mmol), el Intermedio 622A (21,64 mg, 0,160 mmol) y yoduro potásico (13,25 mg, 0,080 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h antes de que se diluyera con EtOAc. La capa orgánica se lavó con LiCl ac. al 10 % (3 x) y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (Método D, 30-75 % 30 min, 100 % 5 min) para producir el Ejemplo 622 (4 mg, 8,00 μmol, rendimiento del 10,02 %). LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z: 475,05 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,99-8,08 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59-7,69 (m, 1H), 4,93-5,09 (m, 1H), 4,27-4,49 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,48-3,72 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 2,65 (s, 3H).

EJEMPLO 623 4-(((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)metil)oxazol-2-amina



Intermedio 623A: 1-bromo-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-ona



Se disolvió 1-bromo-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-ol (500 mg, 1,857 mmol) en DCM (10 ml). Se añadió peryodinano de Dess-Martin (1181 mg, 2,79 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente

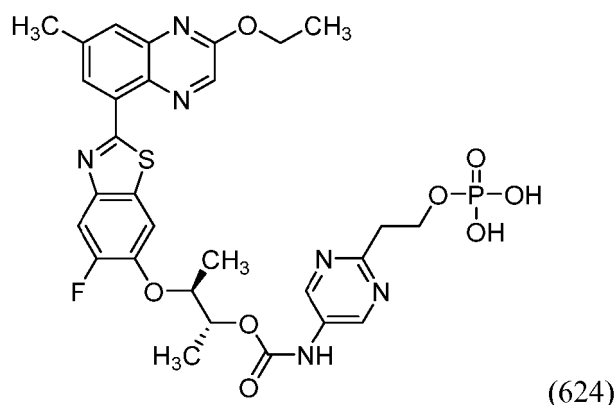
durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno antes de cargarse en un cartucho de gel de sílice de 12 g que se eluyó con un gradiente de 15 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio 623A (300 mg, 1,123 mmol, rendimiento del 60,5 %) en forma de un aceite transparente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,25 (s, 2H), 3,94-4,05 (m, 2H), 0,75-0,89 (m, 9H), -0,10-0,09 (m, 6H).

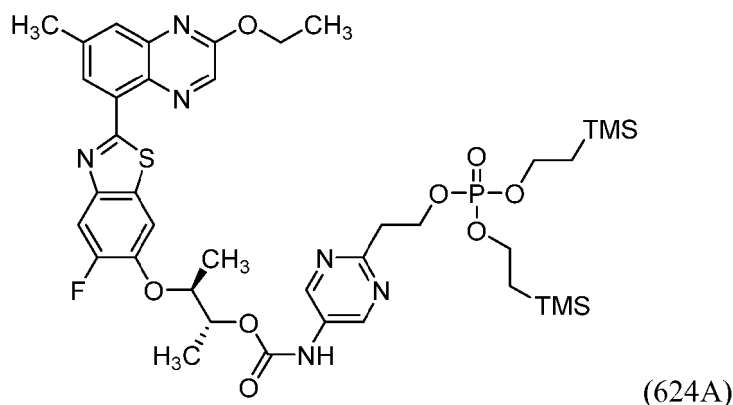
Ejemplo 623:

El Intermedio 623A (20 mg, 0,053 mmol) se disolvió en DMF (2 ml). A la mezcla se le añadió carbonato potásico (22,07 mg, 0,160 mmol) seguido de I-65 (20 mg, 0,053 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió a la mezcla más cantidad del Intermedio 623A (20 mg, 0,053 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente y después se inactivó con unas gotas de AcOH. La mezcla se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con LiCl ac. al 10 % (3 x) y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en THF (5 ml)/agua (0,500 ml)/ácido acético (0,500 ml). Se añadió TBAF 1 M en THF (0,064 ml, 0,064 mmol) a la mezcla, que se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió más cantidad de TBAF 1 M en THF (0,064 ml, 0,064 mmol). Después, la mezcla se diluyó una solución de fosfato dipotásico 1,5 M y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en THF (1 ml) junto con cianamida (21,59 mg, 0,514 mmol), acetato sódico acuoso 1 N (0,051 ml, 0,051 mmol), hidróxido de tetrabutilamonio (13,33 mg, 0,051 mmol) y NaOH ac. 1 M (0,051 ml, 0,051 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, después se añadieron unas gotas de AcOH y la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (Método D, 40-73 % 22 min, 100 % 7 min) para producir el Ejemplo 623 (0,6 mg, 0,001 mmol, rendimiento del 2 %) en la secuencia de tres etapas. LC-MS: Método H, TR = 1,05 min, MS (ESI) *m/z*: 472,10 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,10-8,14 (m, 1H), 7,81-7,90 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

EJEMPLO 624 (2-(2-(fosfonooxi)etil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



Intermedio 624A: (2-(2-((bis(2-(trimetilsilil)etoxi)fosforil)oxi)etil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



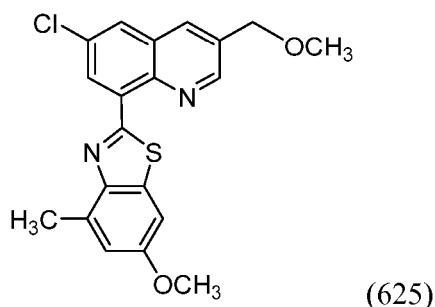
A una suspensión del Ejemplo 566 (313 mg, 0,528 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió bis(2-(trimetilsilil)etil)diisopropilfosforamida (0,7 ml, 1,704 mmol) seguido de 1H-tetrazol (137 mg, 1,956 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se

añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (al 35 % en peso en H₂O) (0,3 ml, 3,43 mmol) durante 2 minutos. Después de agitar durante 30 minutos a ta, la mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de DCM y la capa orgánica se lavó con sulfito sódico acuoso saturado (2 x) y salmuera (1 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0-100 %/DCM). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir el Intermedio 624A (349 mg, 0,4 mmol, rendimiento del 76 %). LC-MS: Método H, MS (ESI) *m/z*: 873,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (s a, 2H), 8,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,0; 0,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 5,21-4,99 (m, 1H), 4,60-4,44 (m, 5H), 4,16-3,98 (m, 4H), 3,28 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,48 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,42 (dd, *J* = 16,3; 6,4 Hz, 6H), 1,10-0,98 (m, *J* = 8,6, 8,6, 0,7 Hz, 4H), 0,03-0,04 (m, 18H).

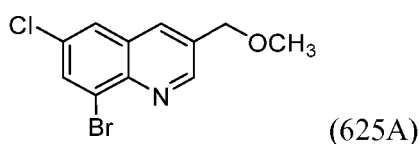
Ejemplo 624:

El Intermedio 624A (226 mg, 0,259 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). Se añadieron TFA (0,140 ml, 1,812 mmol) y agua (0,033 ml, 1,812 mmol) a la solución, que se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 minutos de agitación, se añadió gota a gota más cantidad de TFA (0,140 ml, 1,812 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 50 minutos a temperatura ambiente. La concentración de la mezcla de reacción seguido de trituración en éter produjo un sólido particulado. Las aguas madre se eliminaron por filtración y el sólido restante se disolvió de nuevo en dioxano y se concentró para proporcionar 624 con rendimiento cuantitativo. LC-MS: Método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) *m/z*: 673,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,03 (s a, 1H), 8,78 (s a, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 2,0; 0,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,78 (dd, *J* = 6,4; 2,9 Hz, 1H), 4,51 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,23 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,46-1,29 (m, 9H).

EJEMPLO 625 2-(6-cloro-3-(metoximetil)quinolin-8-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol

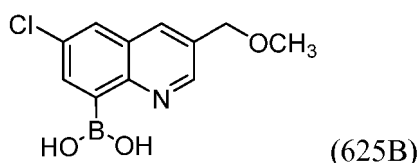


Intermedio 625A: 8-bromo-6-cloro-3-(metoximetil)quinolina



El Intermedio I-123 (33,5 mg, 0,143 mmol), 3-metoxipropanal (13,8 mg, 0,157 mmol) y metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 314 µl, 0,157 mmol) se disolvieron en MeOH (1,43 ml) y se calentaron a reflujo. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl saturado y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 625A (23,5 mg, 0,082 mmol, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,51 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) *m/z*: 286/288 (M+H)⁺.

Intermedio 625B: ácido (6-cloro-3-(metoximetil)quinolin-8-il)borónico



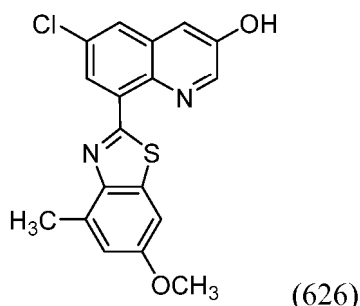
El Intermedio 625A (73,2 mg, 0,255 mmol), bispinacolatodiboro (97 mg, 0,383 mmol) y acetato potásico (62,7 mg, 0,639 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2,56 ml) y se desgasificaron durante 5 minutos burbujeando con argón.

Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (16,7 mg, 0,020 mmol) y la reacción se desgasificó durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo adicionalmente dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método A, B al 30-100 % en 15 minutos) para dar el Intermedio 625B (31,4 mg, 0,125 mmol, 49 %) en forma de un sólido de color pardo: LC-MS: Método H, TR = 0,97 min, MS (ESI) m/z : 252,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

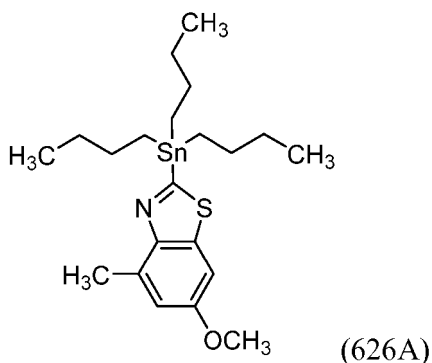
Ejemplo 625:

El Intermedio 625B (10 mg, 0,040 mmol), el Intermedio I-3 (12,32 mg, 0,048 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,95 mg, 2,39 μmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (306 μl) y Na_2CO_3 (2 M, 179 μl , 0,358 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 60-100 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 625 (7,0 mg, 0,018 mmol, 46 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,09 (s a, 1H), 8,84 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,33 (s a, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,02 (s a, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,44 min, MS (ESI) m/z : 385,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 100 %.

EJEMPLO 626 2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol

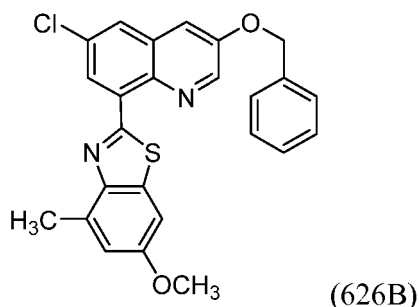


Intermedio 626A: 6-metoxi-4-metil-2-(tributilestanil)benzo[d]tiazol



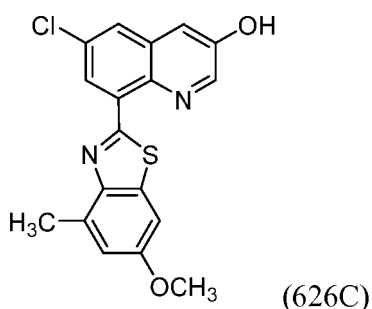
El Intermedio I-3 (300 mg, 1,162 mmol) se disolvió en Et_2O (4,65 ml) y se enfrió a -78 °C. Después, se añadió BuLi (2,5 M en hexanos, 511 μl , 1,278 mmol). Después de 45 minutos, se añadió tributilcloroestano (315 μl , 1,16 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura 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 626A, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Intermedio 626B: 2-(3-(benciloxi)-6-cloroquinolin-8-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol



El Intermedio I-122A (270 mg, 0,774 mmol), el Intermedio 626A (526 mg, 1,12 mmol) y acetato potásico (152 mg, 1,55 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (7,74 ml) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina de paladio (44,7 mg, 0,039 mmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C en el microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) y después se purificó de nuevo por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de 0 a 100 % DCM en hexanos) para dar el Intermedio 626B (201 mg, 0,45 mmol, 58 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,56-7,38 (m, 6H), 7,28 (s, 1H), 6,96 (dd, *J* = 2,6; 0,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,85 (s, 3H); LCMS: Método H, TR = 1,58 min, MS (ESI) *m/z*: 447,1 (M+H)⁺.

Intermedio 626C: 6-cloro-8-(6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)quinolin-3-ol

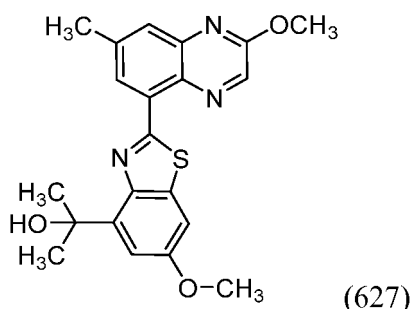


El Intermedio 626B (25 mg, 0,056 mmol) y pentametilbenceno (58,0 mg, 0,392 mmol) se disolvieron en DCM (2,8 ml) y se enfriaron a -78 °C. Se añadió tricloruro de boro (1 M en heptano, 145 µl, 0,145 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la reacción se interrumpió con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 4 g, gradiente de 15 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 626C (17,1 mg, 0,048 mmol, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 2,6; 0,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,86 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,39 min, MS (ESI) *m/z*: 357,1 (M+H)⁺.

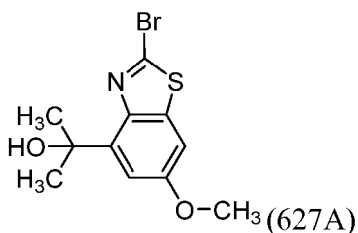
Ejemplo 626:

El Intermedio 626C (17 mg, 0,048 mmol), K₂CO₃ (13,2 mg, 0,095 mmol) y MeI (11,9 µl, 0,191 mmol) se disolvieron en acetona (1,91 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 55-95 % en 10 minutos) para dar el Ejemplo 626 (5,5 mg, 0,015 mmol, 31 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,75 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,51 min, MS (ESI) *m/z*: 371,1 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 100 %.

EJEMPLO 627 2-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)propan-2-ol



Intermedio 627A: 2-(2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)propan-2-ol



5

El Intermedio I-20C (50 mg, 0,165 mmol) se disolvió en THF (331 μ l) y se enfrió a -78°C . Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O , 124 μ l, 0,372 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 0°C en el congelador. Después de agitar durante una noche, la reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 627A (13,6 mg, 0,045 mmol, 27 %) en forma de un aceite transparente: LC-MS: Método H, TR = 1,00 min, MS (ESI) m/z : 302/304 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

10

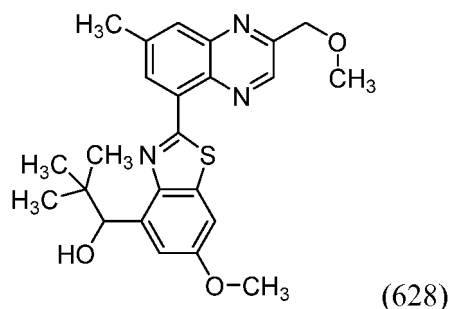
15 Ejemplo 627:

El Intermedio I-9 (11,6 mg, 0,039 mmol), El Intermedio 627A (14 mg, 0,046 mmol) y fosfato potásico, tribásico (16,4 mg, 0,077 mmol) se disolvieron en DMF (386 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (4,46 mg, 3,86 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. Después, la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 85°C . Después de agitar durante una noche, el material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 50-100 % en 14 minutos) para dar el Ejemplo 627 (6,6 mg, 0,016 mmol, 42 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 1,8$; 1,0 Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,83 (s, 6H); LC-MS: Método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z : 396,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$; HPLC analítica Método B, pureza del 97 %.

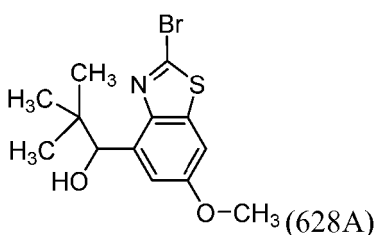
20

25

EJEMPLO 628 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



30 Intermedio 628A: 1-(2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

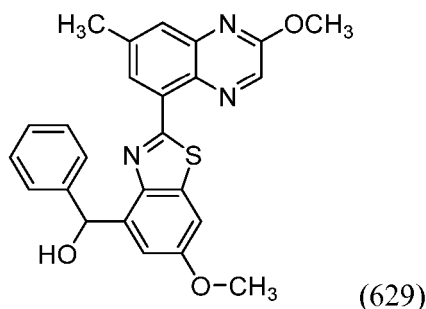


El Intermedio I-20 (40 mg, 0,147 mmol) se disolvió en THF (294 μ l) y se enfrió a -78 °C. Después, se añadió cloruro de *tert*-butilmagnesio (1 M en THF, 184 μ l, 0,184 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 0 °C en el congelador. Después de agitar durante una noche, la reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 628A (29 mg, 0,088 mmol, 60 %) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS: Método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) *m/z*: 330/332 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 628:

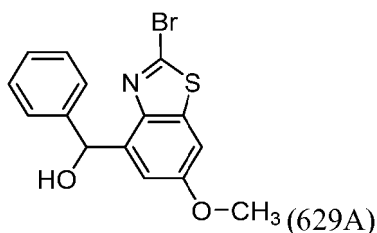
El Intermedio I-2 (16,6 mg, 0,053 mmol), El Intermedio 628A (14,5 mg, 0,044 mmol) y fosfato potásico, tribásico (18,6 mg, 0,088 mmol) se disolvieron en DMF (439 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (5,07 mg, 4,39 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. Después, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C. Después de calentar durante una noche, el material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-85 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 628 (6,4 mg, 0,015 mmol, 33 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) *m/z*: 437,8 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 98 %.

EJEMPLO 629 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(fenil)metanol



25

Intermedio 629A: (2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(fenil)metanol

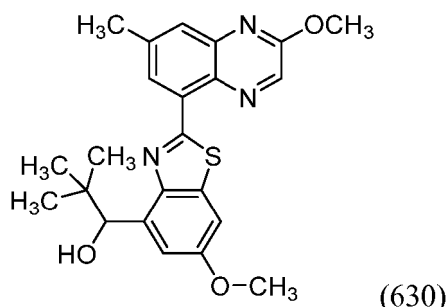


El Intermedio I-20 (40 mg, 0,147 mmol) se disolvió en THF (294 μ l) y se enfrió a -78 °C. Se añadió bromuro de fenilmagnesio (3 M en Et₂O, 61,2 μ l, 0,184 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 0 °C en el congelador. Después de agitar durante una noche, la reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 629A (33,6 mg, 0,096 mmol, 65 %) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS: Método H, TR = 1,01 min, MS (ESI) *m/z*: 350/352 (M+H)⁺.

Ejemplo 629:

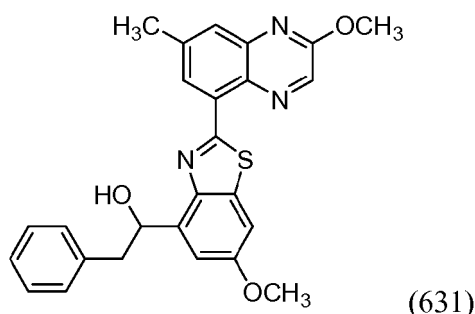
El Intermedio I-9 (14,1 mg, 0,047 mmol), El Intermedio 629A (16,5 mg, 0,047 mmol) y fosfato potásico, tribásico (20 mg, 0,094 mmol) se disolvieron en DMF (471 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (5,44 mg, 4,71 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. Después, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C. Después de calentar durante una noche, el material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 40-75 % en 15 minutos) y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, B al 60-100 % en 12 minutos) para dar el Ejemplo 629 (7,4 mg, 0,017 mmol, 35 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 3H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,23-7,15 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) *m/z*: 443,8 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 99 %.

EJEMPLO 630 1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

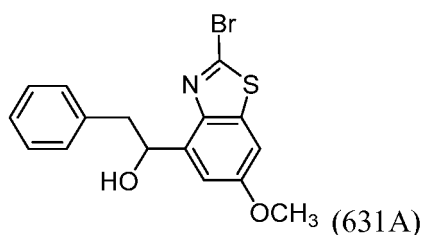


5 El Intermedio I-9 (15,8 mg, 0,053 mmol), El Intermedio 628A (14,5 mg, 0,044 mmol) y fosfato potásico, tribásico (18,6 mg, 0,088 mmol) se disolvieron en DMF (439 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (5,07 mg, 4,39 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. Después, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C. Después de calentar durante una
 10 noche, el material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 50-85 % en 15 minutos) y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, B al 60-100 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 630 (3,8 mg, 0,0087 mmol, 20 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 0,96 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,32 min, MS (ESI) m/z : 423,8 (M+H) $^+$; HPLC analítica Método B, pureza del 97 %.

15 EJEMPLO 631 1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2-feniletanol



20 Intermedio 631A: 1-(2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2-feniletanol



25 El Intermedio I-20 (40 mg, 0,147 mmol) se disolvió en THF (294 μ l) y se enfrió a -78 °C. Se añadió cloruro de bencilmagnesio (2 M en Et $_2$ O, 92 μ l, 0,184 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 0 °C en el congelador. Después de agitar durante una noche, la reacción se interrumpió con NH $_4$ Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na $_2$ SO $_4$), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 631A (18,9 mg, 0,052 mmol, 35 %) en
 30 forma de un aceite de color amarillo: LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : 364/366 (M+H) $^+$.

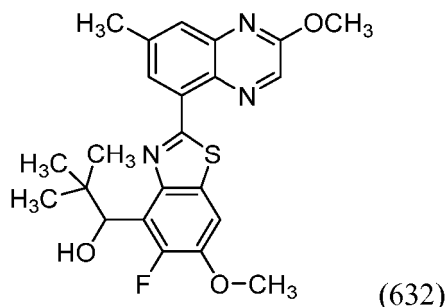
Ejemplo 631:

35 El Intermedio I-9 (9,39 mg, 0,031 mmol), El Intermedio 631A (9,5 mg, 0,026 mmol) y fosfato potásico, tribásico (11,1 mg, 0,052 mmol) se disolvieron en DMF (261 μ l) y se desgasificaron burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (3,01 mg, 2,61 μ mol) y la desgasificación continuó durante 5 minutos. Después, la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C. Después de calentar durante una noche, el material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-80 % en 20 minutos) y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, B al 70-100 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 631 (1,2 mg, 0,0026 mmol,

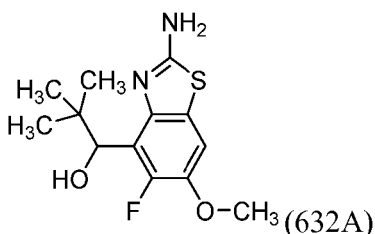
10 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 5,71 (dt, $J = 8,3, 4,4$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,29 (dd, $J = 13,5; 3,6$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 13,6; 8,4$ Hz, 1H), 2,69 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z : 457,8 (M+H) $^+$; HPLC analítica Método B, pureza del 100 %.

5

EJEMPLO 632 1-(5-fluoro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

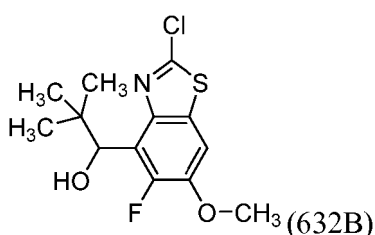


10 Intermedio 632A: 1-(2-amino-5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



El Intermedio I-43C (100 mg, 0,430 mmol) se disolvió en THF (4,3 ml). Después, se añadió hidruro sódico (18,9 mg, 0,473 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió *tert*-butil litio (1 M, 430 μl , 0,516 mmol). Después de 45 minutos, se añadió pivalaldehído (96 μl , 0,86 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 632A, que se usó inmediatamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 0,74 min, MS (ESI) m/z : 285,2 (M+H) $^+$.

Intermedio 632B: 1-(2-cloro-5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



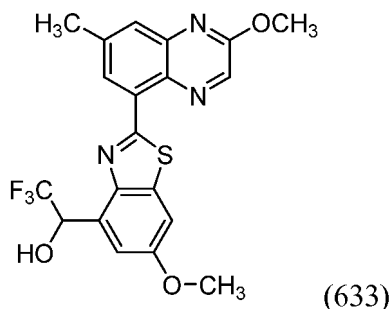
Se disolvieron cloruro de cobre (II) (81 mg, 0,601 mmol) y nitrito de *t*-butilo (77 μl , 0,644 mmol) en MeCN (1,72 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 632A (122 mg, 0,429 mmol) se disolvió en MeCN (2,57 ml), se añadió la solución de cobre y se calentó a 60 °C. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 632B (21 mg, 0,021 mmol, 4,8 %) en forma de un sólido de color pardo: LC-MS: Método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z : 304,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 632:

El Intermedio I-9 (24,9 mg, 0,083 mmol) y el Intermedio 632B (21 mg, 0,069 mmol) se disolvieron en DMF (691 μl). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (3,39 mg, 4,15 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 41,5 μl , 0,083 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 se calentó en el microondas durante 30 minutos más a 120 °C. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 70-100 % en 20 minutos) y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, B al 60-100 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 632 (0,7 mg, 0,0015 mmol, 2,2 %): ^1H RMN (500 MHz,

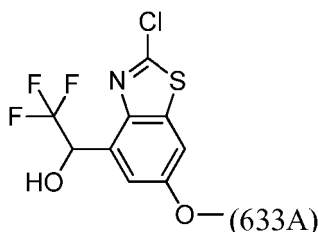
DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 5,57 (s a, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,00 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,34 min, MS (ESI) m/z : 442,2 (M+H) $^+$; HPLC analítica Método B, pureza del 97 %.

5 EJEMPLO 633 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol



Intermedio 633A: 1-(2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2,2-trifluoroetanol

10

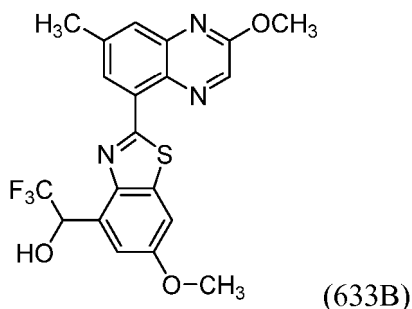


El Intermedio I-21 (207 mg, 0,909 mmol) se disolvió en THF (18,2 ml). A la reacción se le añadieron (trifluorometil)trimetilsilano (161 μ l, 1,09 mmol) y después TBAF (1 M en THF, 1,09 ml, 1,09 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 633A (70,8 mg, 0,238 mmol, 26 %) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS: Método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z : 298,1 (M+H) $^+$.

15

20

Intermedio 633B: 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol (racémico)



El Intermedio I-9 (70,6 mg, 0,235 mmol) y el Intermedio 633A (70 mg, 0,235 mmol) se disolvieron en DMF (2,35 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11,5 mg, 0,014 mmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 141 μ l, 0,282 mmol) y la 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 agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 633B (racémico) (49,9 mg, 0,115 mmol, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 9,8; 7,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z : 436,1 (M+H) $^+$.

25

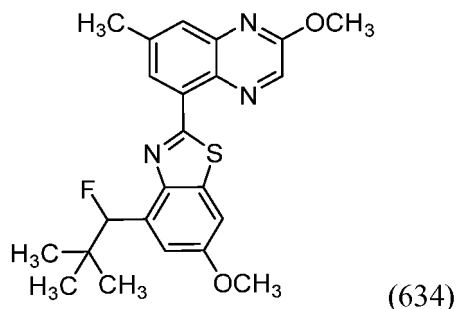
30

35

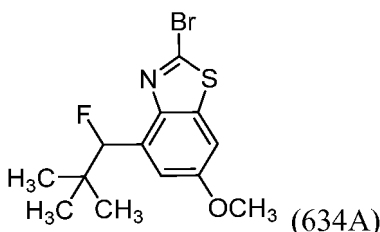
Ejemplo 633:

El Intermedio 633B (49,9 mg, 0,115 mmol) se purificó por SFC quiral (Chiralpak OJ-H, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, IPA al 25 %/CO₂ al 75 %, 2 ml/min) para dar el Ejemplo 633 (Pico 2, Enantiómero 2, 20,4 mg, 0,044 mmol, 38 %, >99 % de ee) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,9; 1,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z: 436,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 634 4-(1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol



Intermedio 634A: 2-bromo-4-(1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-6-metoxibenzo[d]tiazol

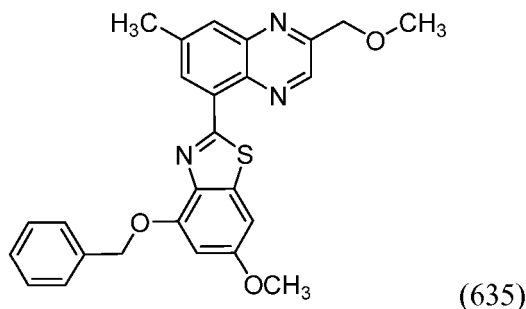


El Intermedio 628A (20 mg, 0,061 mmol) y Deoxofluor (14 µl, 0,076 mmol) se disolvieron en DCM (606 µl). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 634A (24 mg, 0,072 mmol, 100 %), que se usó inmediatamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 1,29 min, MS (ESI) m/z: 332/334 (M+H)⁺.

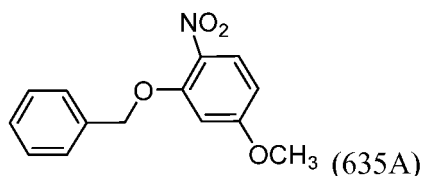
Ejemplo 634:

El Intermedio I-9 (10,8 mg, 0,036 mmol) y el Intermedio 634A (10 mg, 0,030 mmol) se disolvieron en DMF (301 µl). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,48 mg, 1,81 µmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (18,1 µl, 0,036 mmol) y la 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 purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 80-100 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 634 (3,5 mg, 0,0079 mmol, 26 %): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,37-6,25 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,03 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,47 min, MS (ESI) m/z: 426,2 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 96 %.

EJEMPLO 635 4-(benciloxi)-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol

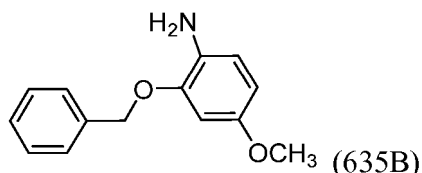


Intermedio 635A: 2-(benciloxi)-4-metoxi-1-nitrobenceno



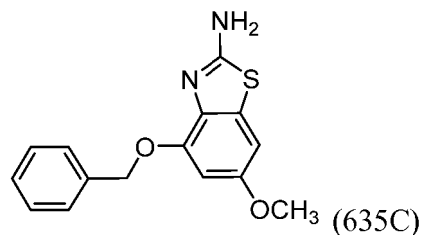
5 5-Metoxi-2-nitrofenol (1 g, 5,91 mmol), carbonato potásico (2,45 g, 17,7 mmol) y bromuro de bencilo (1,06 ml, 8,87 mmol) se disolvieron en DMF (11,8 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 120 g, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 635A (1,51 g, 5,81 mmol, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo claro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); LC-MS: Método H, El compuesto no se ionizó.

Intermedio 635B: 2-(benciloxi)-4-metoxianilina



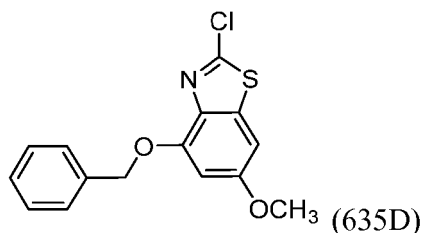
15 El Intermedio 635A (1,51 g, 5,81 mmol) se disolvió en MeOH (39,7 ml) y THF (4,96 ml). Se añadieron cloruro de amonio (6,21 g, 116 mmol) y cinc (3,80 g, 58,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de 3,5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc/Na₂CO₃ saturado y se dejó en agitación vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. 20 La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 80 g, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 635B (511 mg, 2,23 mmol, 38 %) en forma de un aceite de color pardo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,31 (m, 5H), 6,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 8,6; 2,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,56 (s a, 2H); LC-MS: Método H, TR = 0,69 min, MS (ESI) *m/z*: 230,2 (M+H)⁺.

Intermedio 635C: 4-(benciloxi)-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina



30 El Intermedio 635B (0,5 g, 2,18 mmol) se disolvió en MeCN (10,9 ml). Se añadió tiocianato de amonio (0,249 g, 3,27 mmol), seguido de tribromuro de benciltrimetilamonio (0,850 g, 2,18 mmol). Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado y el sólido se recogió por filtración por succión y se lavó con agua para dar el Intermedio 635C (574 mg, 2 mmol, 92 %) en forma de un sólido de color púrpura: LC-MS: Método H, TR = 0,77 min, MS (ESI) *m/z*: 287,2 (M+H)⁺.

Intermedio 635D: 4-(benciloxi)-2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol



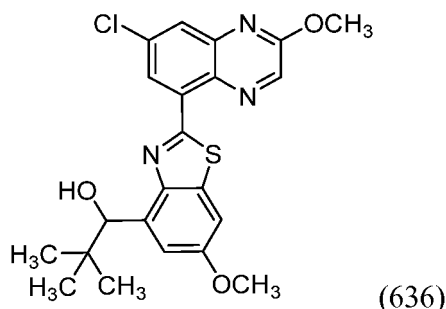
40 Se disolvieron cloruro de cobre (II) (0,377 g, 2,80 mmol) y nitrito de *t*-butilo (0,357 ml, 3,00 mmol) en MeCN (8 ml) y se

dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 635C (0,573 g, 2,001 mmol) se disolvió en MeCN (12 ml), se añadió la solución de cobre y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del MeCN. La reacción después se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con HCl 1 N, agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 80 g, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 635D (147 mg, 0,481 mmol, 24 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); LCMS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) *m/z*: 306,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 635:

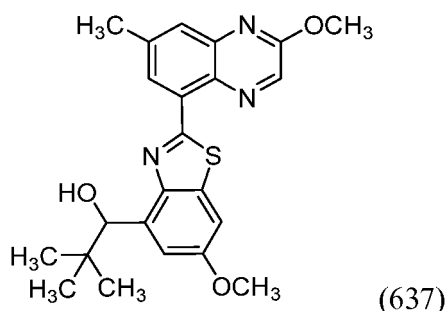
El Intermedio I-2 (13,2 mg, 0,042 mmol) y el Intermedio 635D (10 mg, 0,035 mmol) se disolvieron en DMF (350 µl). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,72 mg, 2,1 µmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 21 µl, 0,042 mmol) y la reacción 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 purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 40-80 % en 22 minutos) para dar el Ejemplo 635 (7,6 mg, 0,015 mmol, 44 %): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,85 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,39-7,22 (m, 3H), 6,95 (s a, 1H), 6,52 (s a, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,61 (s a, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,29 min, MS (ESI) *m/z*: 458,2 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 93 %.

EJEMPLO 636 1-(2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

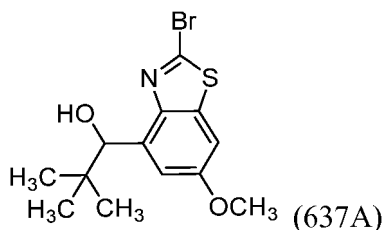


El Intermedio I-28 (10,4 mg, 0,044 mmol) y el Intermedio 628A (12 mg, 0,036 mmol) se disolvieron en DMF (363 µl). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,78 mg, 2,18 µmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 21,8 µl, 0,044 mmol) y la 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 purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 40-100 % en 15 minutos) y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, B al 45-85 % en 22 minutos) para dar el Ejemplo 636 (1,2 mg, 0,0025 mmol, 6,8 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,41 (s a, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 0,95 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,43 min, MS (ESI) *m/z*: 444,2 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 91 %.

EJEMPLO 637 1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



Intermedio 637A: 1-(2-bromo-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



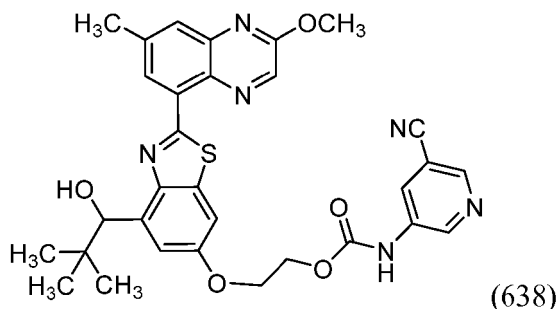
El Intermedio 628A (110 mg, 0,333 mmol) se purificó por HPLC preparativa quiral (Chiralpak AD, heptano al /EtOH al 10 %:MeOH (50:50)) para dar el Intermedio 637A (33,8 mg, 0,102 mmol, 31 %) en forma de un aceite transparente:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 4,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 0,96 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) *m/z*: 330/332 (M+H)⁺.

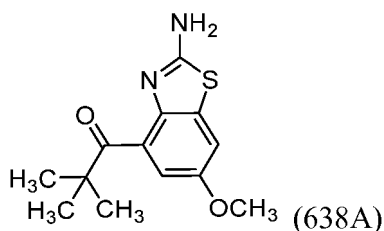
Ejemplo 637:

El Intermedio I-9 (5,45 mg, 0,018 mmol) y el Intermedio 637A (5 mg, 0,015 mmol) se disolvieron en DMF (151 µl). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,742 mg, 0,908 µmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 9,08 µl, 0,018 mmol) y la 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 purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 70-100 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 637 (4,6 mg, 0,011 mmol, 70 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,48 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,01 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,36 min, MS (ESI) *m/z*: 424,1 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 97 %.

EJEMPLO 638 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo

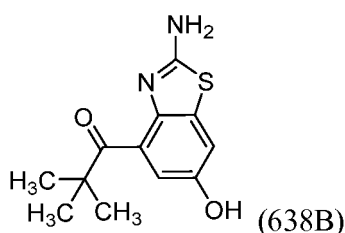


Intermedio 638A: 1-(2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona



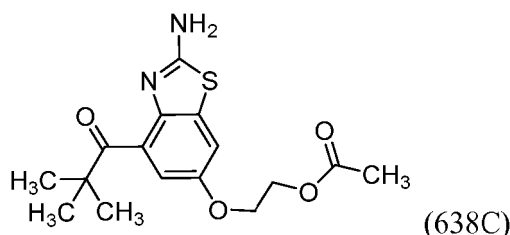
El Intermedio I-22 (0,5 g, 1,93 mmol) se disolvió en THF (19,3 ml). Se añadió hidruro sódico (0,085 g, 2,12 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió BuLi (1,68 ml, 3,86 mmol). Después de 1 hora, pivalato de metilo (0,77 ml, 5,79 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 19 minutos de MeOH del 0 al 20 % en DCM) para dar el Intermedio 638A (382 mg, 1,45 mmol, 75 %) en forma de un sólido de color pardo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,29 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 0,76 min, MS (ESI) *m/z*: 265,2 (M+H)⁺.

Intermedio 638B: 1-(2-amino-6-hidroxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona



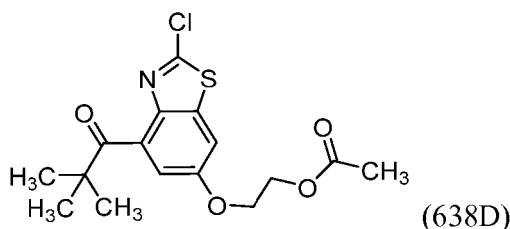
El Intermedio 638A (380 mg, 1,44 mmol) se disolvió en AcOH (5,75 ml) y HBr (976 μ l, 8,63 mmol) y se calentó a reflujo. Después de calentar durante 2 días, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el Intermedio 638B, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 0,64 min, MS (ESI) m/z : 251,1 (M+H)⁺.

Intermedio 638C: acetato de 2-((2-amino-4-pivaloilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo



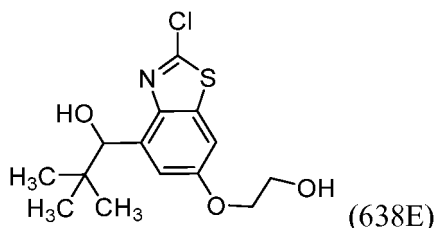
El Intermedio 638B (360 mg, 1,44 mmol), Cs₂CO₃ (2,81 g, 8,63 mmol) y acetato de 2-bromoetilo (397 μ l, 3,60 mmol) se disolvieron en DMF (5,75 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método A, B al 30-100 % en 12 minutos) para dar el Intermedio 638C (139 mg, 0,412 mmol, 29 %) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS: Método H, TR = 0,76 min, MS (ESI) m/z : 337,2 (M+H)⁺.

Intermedio 638D: acetato de 2-((2-cloro-4-pivaloilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo



Se disolvieron cloruro de cobre (II) (78 mg, 0,577 mmol) y nitrito de t-butilo (73,5 μ l, 0,618 mmol) en MeCN (1,65 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 638C (139 mg, 0,412 mmol) se disolvió en MeCN (2,47 ml), se añadió la solución de cobre y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del MeCN. La reacción después se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con HCl 1 N, agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 638D (134 mg, 0,377 mmol, 91 %) en forma de un aceite de color naranja: LC-MS: Método H, TR = 1,11 min, MS (ESI) m/z : 356,1 (M+H)⁺.

Intermedio 638E: 1-(2-cloro-6-(2-hidroxietoxi)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

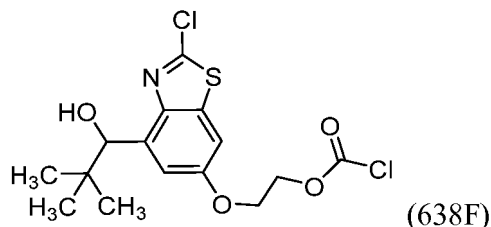


El Intermedio 638D (134 mg, 0,377 mmol) se disolvió en tolueno (2,51 ml) y THF (1,26 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió DIBAL-H (1 M en tolueno, 1,13 ml, 1,13 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 5 horas, se añadió más cantidad de DIBAL-H (1130 μ l, 1,130 mmol). Después de 45 minutos, la reacción se interrumpió con una solución saturada de sal de Rochelle. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó (Na₂SO₄), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos). El producto resultante se purificó por HPLC preparativa quiral (Chiralpak AD, MeOH al 16 %/EtOH (50/50) en heptano) para dar el Intermedio 638E (7,2 mg, 0,023 mmol, 6,1 %) en forma de un aceite transparente: LC-MS: Método H, TR = 0,97 min, MS (ESI) m/z : 316,1 (M+H)⁺.

5

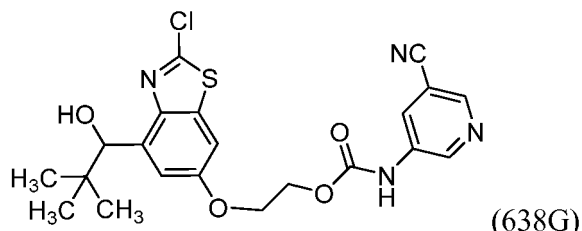
Intermedio 638F: carbonocloridato de 2-((2-cloro-4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo



10 El Intermedio 638E (7,2 mg, 0,023 mmol) y solución de fosgeno (al 15 % en tolueno, 80 μ l, 0,114 mmol) se disolvieron en THF (228 μ l). Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el Intermedio 638F, que se usó directamente en la siguiente reacción.

15 Intermedio 638G: (5-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((2-cloro-4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo

15

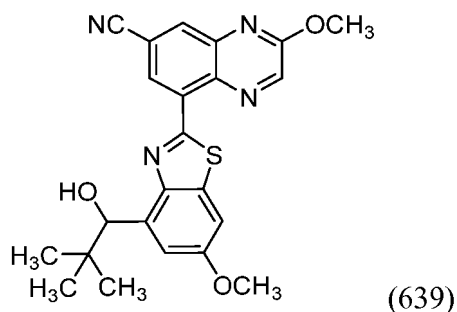


20 El Intermedio 638F (8,6 mg, 0,023 mmol), 5-aminonicotinonitrilo (9,48 mg, 0,080 mmol) y piridina (18,4 μ l, 0,227 mmol) se disolvieron en DCM (455 μ l). Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el Intermedio 638G, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : 461,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 638:

25 El Intermedio I-9 (8,21 mg, 0,027 mmol) y el Intermedio 638G (10,5 mg, 0,023 mmol) se disolvieron en DMF (228 μ l). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,12 mg, 1,37 μ mol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 13,7 μ l, 0,027 mmol) y la 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 purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 65-100 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 638 (2,0 mg, 0,0033 mmol, 15 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,09 (s a, 1H), 5,35 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,49 (s a, 2H), 4,30 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 0,88 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z : 599,2 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 100 %.

35 EJEMPLO 639 8-(4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-carbonitrilo

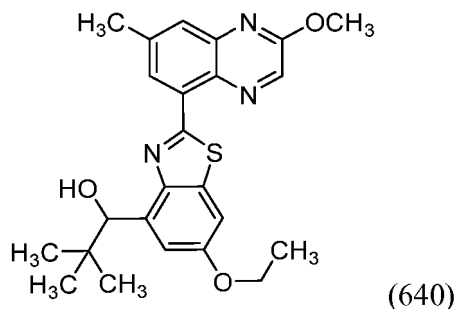


40 El Intermedio I-38 (4,16 mg, 0,018 mmol) y el Intermedio 637A (5 mg, 0,015 mmol) se disolvieron en DMF (151 μ l). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,742 mg, 0,908 μ mol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 9,08 μ l, 0,018 mmol) y la 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

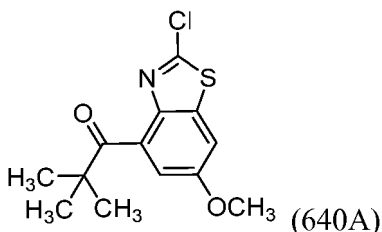
bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-90 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 639 (2,1 mg, 0,0046 mmol, 30 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,23 (s a, 1H), 5,49 (s a, 1H), 5,38 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,02 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) m/z : 435,2 (M+H) $^+$; HPLC analítica Método B, pureza del 95 %.

5

EJEMPLO 640 1-(6-etoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



10 Intermedio 640A: 1-(2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

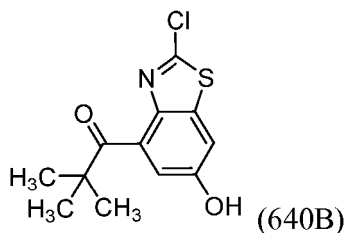


Se disolvieron cloruro de cobre (II) (0,363 g, 2,70 mmol) y nitrito de t-butilo (0,344 ml, 2,89 mmol) en MeCN (7,72 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 638A (0,51 g, 1,93 mmol) se disolvió en MeCN (11,6 ml), se añadió la solución de cobre y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 17 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 640A (211 mg, 0,743 mmol, 39 %) en forma de un aceite de color pardo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,30 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z : 284,2 (M+H) $^+$.

15

20

Intermedio 640B: 1-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-hidroxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

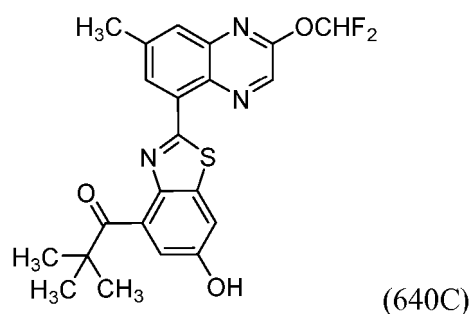


25

El Intermedio 640A (190 mg, 0,670 mmol) y tribromuro de boro (1 M en THF, 2,01 ml, 2,01 mmol) se disolvieron en DCM (6,7 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1 N, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 640B, que se usó directamente en la siguiente etapa: LC-MS: Método H, TR = 1,01 min, MS (ESI) m/z : 270,1 (M+H) $^+$.

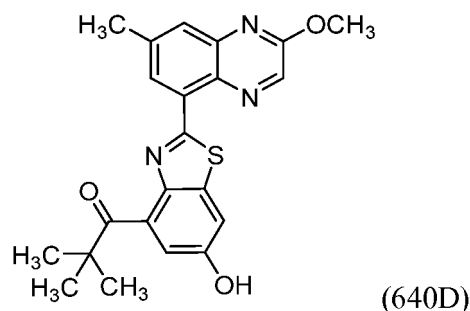
30

Intermedio 640C: 1-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-hidroxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona



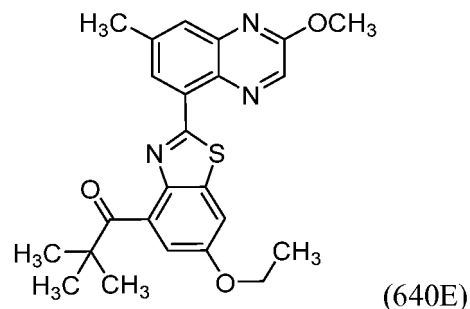
El Intermedio I-1 (221 mg, 0,872 mmol) y el Intermedio 640B (196 mg, 0,727 mmol) se disolvieron en DMF (7,27 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (35,6 mg, 0,044 mmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió gota a gota carbonato sódico (2 M, 436 μl , 0,872 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 40 minutos. Se añadió más cantidad de aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (35,6 mg, 0,044 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos más en el microondas a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 640C (182 mg, 0,411 mmol, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,85-7,44 (m, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z : 444,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 640D: 1-(6-hidroxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona



El Intermedio 640C (180 mg, 0,406 mmol) se destiló azeotrópicamente con tolueno y se almacenó en HIVAC durante una noche. El material de partida se disolvió en THF (8,12 ml). Después, se añadió metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 554 μl , 2,03 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el Intermedio 640D (167 mg, 0,411 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) m/z : 408,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 640E: 1-(6-etoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona



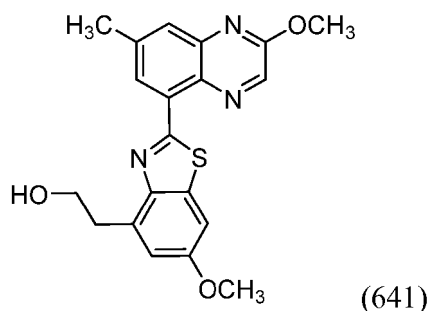
El Intermedio 640D (20 mg, 0,049 mmol) se disolvió en THF (982 μl). Se añadieron carbonato de cesio (16 mg, 0,049 mmol) y después yoduro de etilo (5,95 μl , 0,074 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 640E, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR =

1,43 min, MS (ESI) m/z : 436,2 (M+H)⁺.

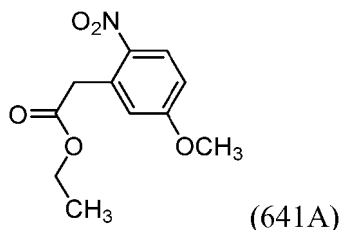
Ejemplo 640:

- 5 El Intermedio 640E (21 mg, 0,048 mmol) se disolvió en MeOH (964 μ l) y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió borohidruro sódico (5,47 mg, 0,145 mmol). Después de 1,5 horas, la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 60-100 % en 30 minutos) para dar el Ejemplo 640 (5,7 mg, 0,013 mmol, 27 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,19 (s a, 1H), 5,47 (s a, 1H), 5,38 (s a, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,46 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,40 min, MS (ESI) m/z : 438,2 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 100 %.

EJEMPLO 641 2-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol

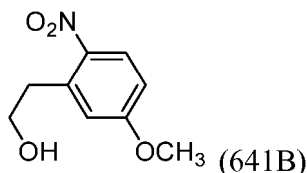


Intermedio 641A: 2-(5-metoxi-2-nitrofenil)acetato de etilo



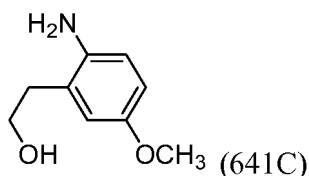
- 25 2-(5-Hidroxi-2-nitrofenil)acetato de etilo (100 mg, 0,444 mmol), carbonato potásico (123 mg, 0,888 mmol), y yodometano (41,6 μ l, 0,666 mmol) se disolvieron en acetona (4,44 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl acuoso, agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 641A (102 mg, 0,427 mmol, 96 %) en forma de un aceite de color pardo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 9,1; 2,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,21 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z : 240,0 (M+H)⁺.

- 30 Intermedio 641B: 2-(5-metoxi-2-nitrofenil)etanol



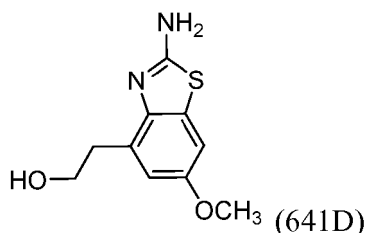
- 35 El Intermedio 641A (100 mg, 0,418 mmol) se disolvió en tolueno (2,79 ml) y THF (1,39 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió DIBAL-H (1 M en tolueno, 920 μ l, 0,920 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la reacción se interrumpió con sal de Rochelle saturada. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 641B (65 mg, 0,33 mmol, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,91-6,84 (m, 2H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,25 (t, J = 6,3 Hz, 2H); LC-MS: Método H, No se ionizó bien.

Intermedio 641C: 2-(2-amino-5-metoxifenil)etanol



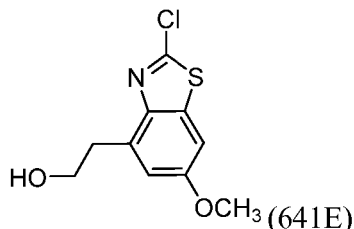
El Intermedio 641B (65 mg, 0,330 mmol) se disolvió en EtOH (471 μ l). Se añadieron paladio sobre carbono (7,02 mg, 6,59 μ mol) y después formiato amónico (104 mg, 1,65 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el Intermedio 641C (54,8 mg, 0,328 mmol, 99 %) en forma de un aceite de color pardo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,82 (t, J = 6,2 Hz, 2H); LC-MS: Método H, TR = 0,51 min, MS (ESI) m/z : 168,0 (M+H) $^+$.

Intermedio 641D: 2-(2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)etanol



El Intermedio 641C (55 mg, 0,329 mmol) se disolvió en MeCN (1,64 ml). Se añadió tiocianato de amonio (37,6 mg, 0,493 mmol), seguido de tribromuro de benciltrimetilamonio (128 mg, 0,329 mmol). Después de agitar durante 5 días, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el Intermedio 641D (59,9 mg, 0,267 mmol, 81 %) en forma de un sólido de color pardo: LC-MS: Método H, TR = 0,59 min, MS (ESI) m/z : 225,0 (M+H) $^+$.

Intermedio 641E: 2-(2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)etanol

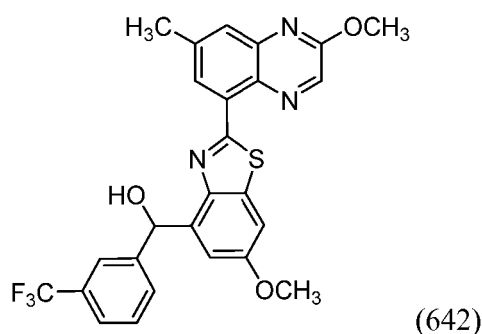


Se disolvieron cloruro de cobre (II) (50,4 mg, 0,375 mmol) y nitrito de t-butilo (47,7 μ l, 0,401 mmol) en MeCN (1,07 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 641D (60 mg, 0,268 mmol) se disolvió en MeCN (1,6 ml), se añadió la solución de cobre y la mezcla de reacción se calentó a 60 $^\circ\text{C}$. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 641E (51,6 mg, 0,212 mmol, 79 %) en forma de un aceite de color rojo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,02 (s a, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,29 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,34 (s a, 1H); LC-MS: Método H, TR = 0,90 min, MS (ESI) m/z : 244,0 (M+H) $^+$.

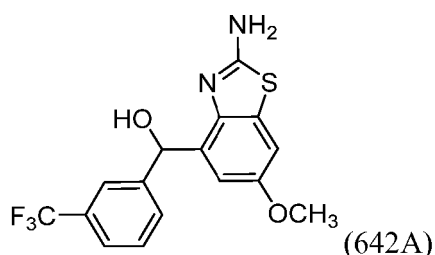
Ejemplo 641:

El Intermedio I-9 (14,8 mg, 0,049 mmol) y el Intermedio 641E (10 mg, 0,041 mmol) se disolvieron en DMF (410 μ l). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (2,01 mg, 2,46 μ mol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 24,6 μ l, 0,049 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ en el microondas durante 30 minutos. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 40-90 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 641 (6,4 mg, 0,016 mmol, 40 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,81 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,88-3,73 (m, 5H), 3,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) m/z : 382,1 (M+H) $^+$; HPLC analítica Método B, pureza del 97 %.

EJEMPLO 642 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(3-(trifluorometil)fenil)metanol

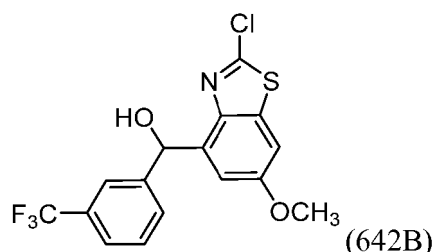


Intermedio 642A: (2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(3-(trifluorometil)fenil)metanol



El Intermedio I-22 (50 mg, 0,193 mmol) se disolvió en THF (1,93 ml). Se añadió hidruro sódico (17 mg, 0,425 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió BuLi (2,5 M en hexanos, 101 µl, 0,232 mmol). Después de 30 minutos, Se añadió 3-(trifluorometil)benzaldehído (50,4 mg, 0,289 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 642A, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 0,83 min, MS (ESI) *m/z*: 355,0 (M+H)⁺.

Intermedio 642B: (2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(3-(trifluorometil)fenil)metanol



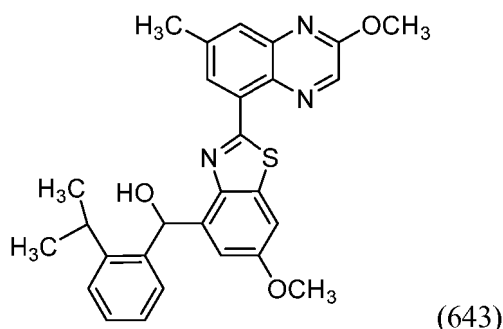
El Intermedio 642A (68 mg, 0,192 mmol), cloruro de litio (8,14 mg, 0,192 mmol), cloruro de cobre (II) (25,8 mg, 0,192 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (22,9 µl, 0,192 mmol) se disolvieron en MeCN (1,92 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 642B (73,5 mg, 0,197 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color rojo: LC-MS: Método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) *m/z*: 374,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 642:

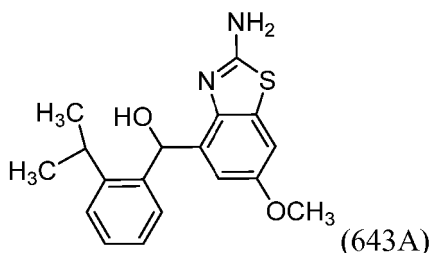
El Intermedio I-9 (15 mg, 0,050 mmol) y el Intermedio 642B (22,4 mg, 0,060 mmol) se disolvieron en DMF (250 µl). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,45 mg, 3,00 µmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 30,0 µl, 0,060 mmol) y la 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 purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-90 % en 20 minutos) y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, B al 60-100 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 642 (7,5 mg, 0,015 mmol, 29 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,72 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,34 min, MS (ESI) *m/z*:

512,1 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 100 %.

EJEMPLO 643 (2-isopropilfenil)(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol

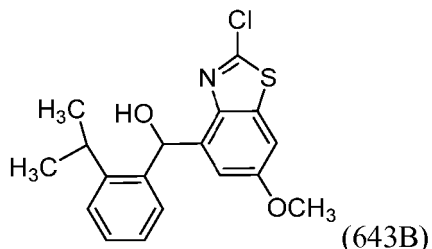


Intermedio 643A: (2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(2-isopropilfenil)metanol



El Intermedio I-22 (50 mg, 0,193 mmol) se disolvió en THF (1,93 ml). Después, se añadió hidruro sódico (17 mg, 0,425 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió BuLi (2,5 M en hexanos, 101 µl, 0,232 mmol). Después de 30 minutos, se añadió 2-isopropilbenzaldehído (42,9 mg, 0,289 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 643A, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 0,87 min, MS (ESI) *m/z*: 329,1 (M+H)⁺.

Intermedio 643B: (2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(2-isopropilfenil)metanol



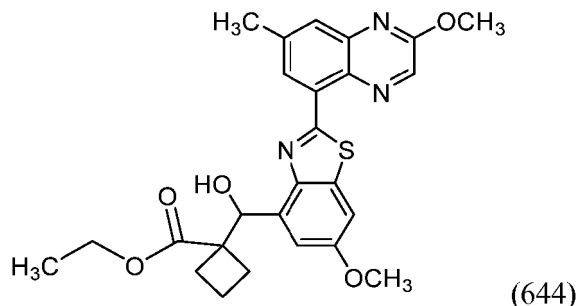
El Intermedio 643A (63 mg, 0,192 mmol), cloruro de litio (8,13 mg, 0,192 mmol), cloruro de cobre (II) (25,8 mg, 0,192 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (22,9 µl, 0,192 mmol) se disolvieron en MeCN (1,92 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 643B, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) *m/z*: 348 (M+H)⁺.

Ejemplo 643:

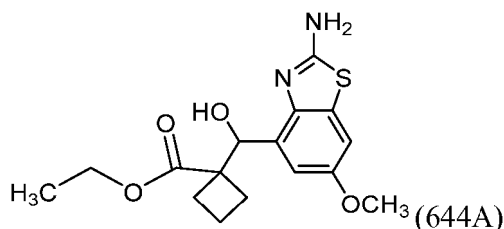
El Intermedio I-9 (15 mg, 0,050 mmol) y el Intermedio 643B (20,9 mg, 0,060 mmol) se disolvieron en DMF (250 µl). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,45 mg, 3,00 µmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 30,0 µl, 0,060 mmol) y la 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 purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 50-100 % en 20 minutos) y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, B al 60-100 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 643 (1,7 mg, 0,0034 mmol, 6,7 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,96-3,85 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,37 min, MS (ESI) *m/z*: 486,1 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 96 %.

EJEMPLO 644 1-(Hidroxi(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metil)ciclobutanocarboxilato

de etilo



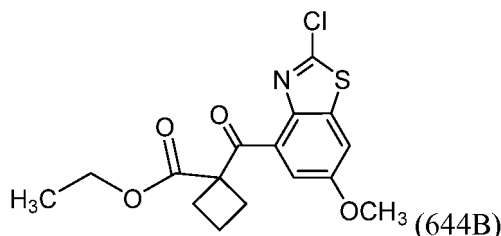
5 Intermedio 644A: 1-(2-Amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carbonil)ciclobutanocarboxilato de etilo



10 El Intermedio I-22 (50 mg, 0,193 mmol) se disolvió en THF (1,93 ml). Después, se añadió hidruro sódico (17 mg, 0,425 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió BuLi (2,5 M en hexanos, 101 µl, 0,232 mmol). Después de 30 minutos, se añadió ciclobutano-1,1-dicarboxilato de dietilo (58,0 mg, 0,289 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 644A, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 0,77 min, MS (ESI) *m/z*: 335,0 (M+H)⁺.

15

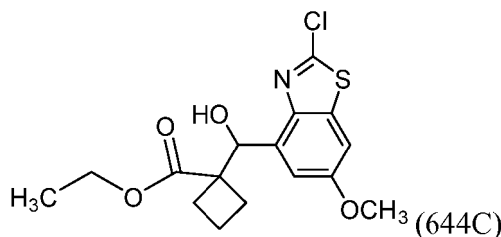
Intermedio 644B: 1-(2-Cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carbonil)ciclobutano-1-carboxilato de etilo



20 El Intermedio 644A (64,5 mg, 0,193 mmol), cloruro de litio (8,18 mg, 0,193 mmol), cloruro de cobre (II) (25,9 mg, 0,193 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (23 µl, 0,193 mmol) se disolvieron en MeCN (1,93 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 644B (12 mg, 0,034 mmol, 18 %) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS: Método H, TR = 1,16 min, MS (ESI) *m/z*: 354,1 (M+H)⁺.

25

Intermedio 644C: 1-((2-Cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(hidroxi)metil)ciclobutano-1-carboxilato de etilo



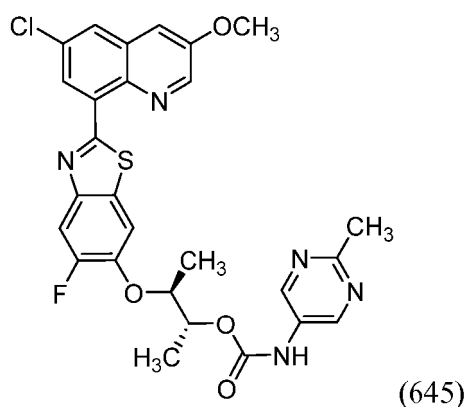
El Intermedio 644B (12 mg, 0,034 mmol) se disolvió en MeOH (339 µl) a 0 °C. Borohidruro sódico (2,57 mg, 0,068 mmol). Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y después con

salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 644C, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : 356,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 644:

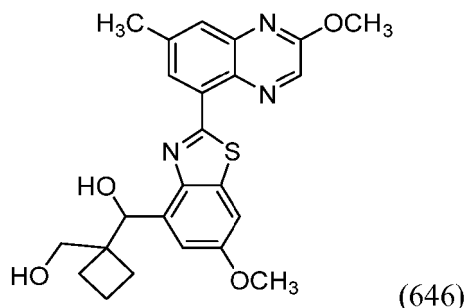
El Intermedio I-9 (12,2 mg, 0,040 mmol) y el Intermedio 644C (12 mg, 0,034 mmol) se disolvieron en DMF (169 μl). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,65 mg, 2,02 μmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (20,2 μl , 0,040 mmol) y la 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 purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 60-100 % en 22 minutos) para dar el Ejemplo 644 (3,1 mg, 0,0062 mmol, 18 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,08 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88-3,78 (m, 3H), 3,76 (dd, J = 7,1, 4,4 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,53-2,35 (m, 2H), 2,19 (s a, 1H), 2,08 (s a, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,54 (s a, 1H), 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z : 494,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 99 %.

EJEMPLO 645 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

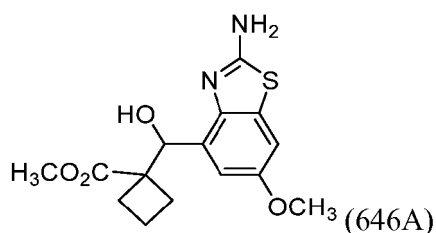


El Intermedio I-121 (12 mg, 0,038 mmol), el Intermedio I-130 (18,5 mg, 0,045 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,65 mg, 2,25 μmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (375 μl) y Na_2CO_3 (2 M, 169 μl , 0,338 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 50-100 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 645 (6,6 mg, 0,011 mmol, 30 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s a, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,71 (s a, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 5,11 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,39 (t, J = 6,7 Hz, 6H); LCMS: Método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z : 568,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 96 %.

EJEMPLO 646 (1-(hidroximetil)ciclobutil)(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol

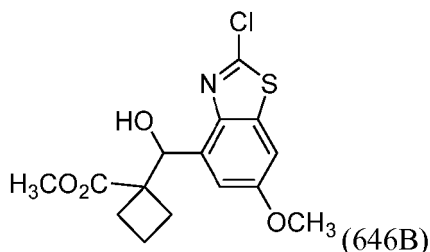


Intermedio 646A: 1-(2-Amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carbonil)ciclobutanocarboxilato de metilo



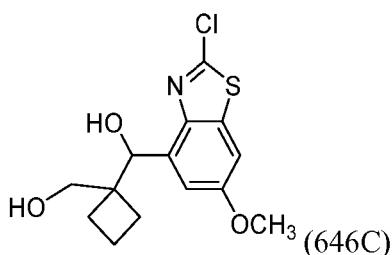
El Intermedio I-22 (1 g, 3,86 mmol) se disolvió en THF (38,6 ml). Después, se añadió hidruro sódico (0,340 g, 8,49 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió BuLi (2,5 M en hexanos, 2,01 ml, 4,63 mmol). Después de 45 minutos, se añadió ciclobutano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (0,892 ml, 5,79 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de que la reacción alcanzara la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 646A, que se usó directamente en la siguiente etapa: LC-MS: Método H, TR = 0,75 min, MS (ESI) *m/z*: 321,1 (M+H)⁺.

Intermedio 646B: 1-(2-Cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-carbonil)ciclobutanocarboxilato de metilo



El Intermedio 646A (1,24 g, 3,86 mmol), cloruro de litio (0,164 g, 3,86 mmol), cloruro de cobre (II) (0,519 g, 3,86 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (0,460 ml, 3,86 mmol) se disolvieron en MeCN (38,6 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), 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 de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 646B (124 mg, 0,365 mmol, 9,5 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,25-2,11 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 1H); LC-MS: Método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) *m/z*: 340,1 (M+H)⁺.

Intermedio 646C: (2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(1-(hidroximetil)ciclobutil)metanol



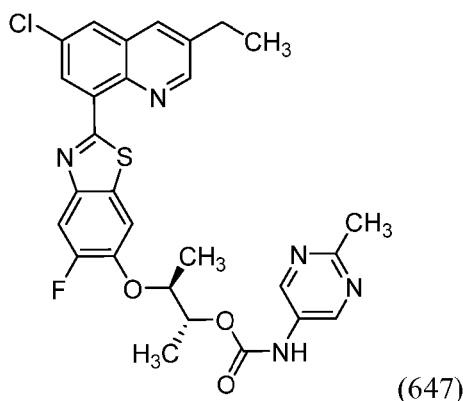
El Intermedio 646B (124 mg, 0,365 mmol) y NaBH₄ (13,8 mg, 0,365 mmol) se disolvieron en MeOH (1,82 ml) a 0 °C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 12 g, gradiente de 17 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 646C (23,8 mg, 0,076 mmol, 21 %) en forma de un aceite transparente: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,26 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,38-2,22 (m, 2H), 1,89 (dd, *J* = 9,2; 3,2 Hz, 1H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 1H); LC-MS: Método H, TR = 0,95 min, MS (ESI) *m/z*: 314,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 646:

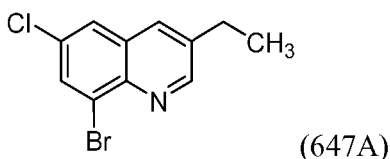
El Intermedio I-9 (20,1 mg, 0,067 mmol) y el Intermedio 646C (20 mg, 0,064 mmol) se disolvieron en DMF (319 µl). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,12 mg, 3,82 µmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 38,2 µl, 0,076 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos. Se añadió más cantidad de aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,12 mg, 3,82 µmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas durante

30 minutos más a 100 °C. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-95 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 646 (12,4 mg, 0,026 mmol, 41 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,20 (s a, 1H), 5,64 (s a, 1H), 5,51 (s a, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,47 (s a, 1H), 3,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,63 (s a, 3H), 2,35 (s a, 1H), 2,17 (s a, 1H), 1,79-1,55 (m, 4H); LC-MS: Método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z : 452,1 (M+H) $^+$; HPLC analítica Método B, pureza del 96 %.

EJEMPLO 647 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-etilquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

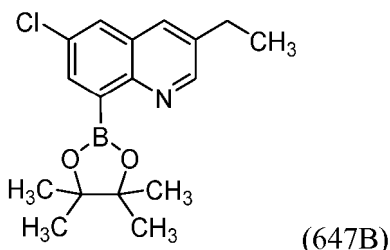


Intermedio 647A: 8-bromo-6-cloro-3-etilquinolina



El Intermedio I-123 (185 mg, 0,789 mmol), butiraldehído (71,1 μl , 0,789 mmol) y metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 1,74 ml, 0,868 mmol) se disolvieron en MeOH (1,58 ml) y se calentaron a reflujo. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado, se concentró parcialmente al vacío y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) para dar el Intermedio 647A (192 mg, 0,710 mmol, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,88 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,6 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z : 270/272 (M+H) $^+$.

Intermedio 647B: 6-cloro-3-etil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

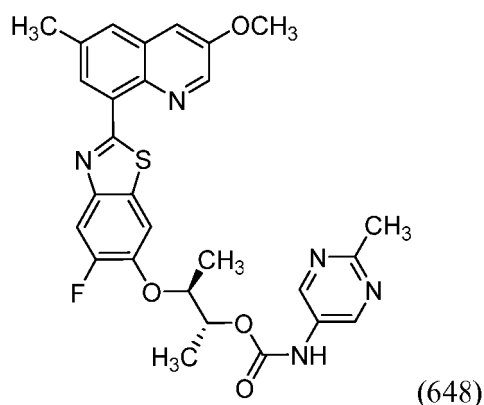


El Intermedio 647A (192 mg, 0,710 mmol), bispinacolatodiboro (216 mg, 0,852 mmol) y acetato potásico (174 mg, 1,78 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (7,1 ml) y se desgasificaron durante 5 minutos burbujeando con argón. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (46,4 mg, 0,057 mmol) y la reacción se desgasificó durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La reacción se extrajo adicionalmente dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el Intermedio 647B, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z : 236,1 (masa observada de ácido borónico, M+H) $^+$.

Ejemplo 647:

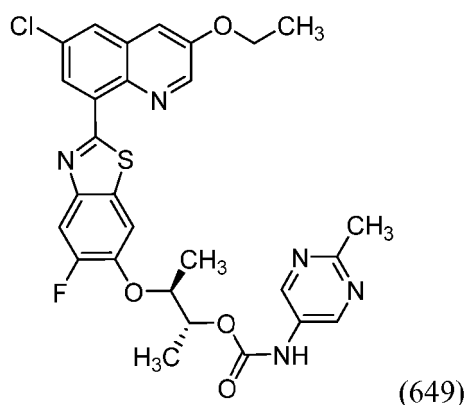
El Intermedio 647B (15 mg, 0,047 mmol), I-130 (19,4 mg, 0,047 mmol) y PdCl₂(dppf) (2,07 mg, 2,83 μmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (472 μl) y Na₂CO₃ (2 M, 213 μl, 0,425 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 65-100 % en 25 minutos) para dar el Ejemplo 647 (4,3 mg, 0,0074 mmol, 15 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s a, 1H), 9,06 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (s a, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,84 (dd, *J* = 6,4; 2,7 Hz, 1H), 2,92 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,40 (dd, *J* = 6,3; 4,4 Hz, 6H), 1,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,30 min, MS (ESI) *m/z*: 566,1 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 98 %.

EJEMPLO 648 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



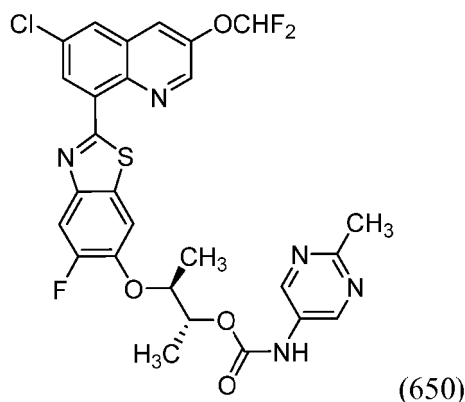
El Intermedio I-124 (15 mg, 0,050 mmol), el Intermedio I-130 (20,6 mg, 0,050 mmol) y PdCl₂(dppf) (2,2 mg, 3,01 μmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (501 μl) y Na₂CO₃ (2 M, 226 μl, 0,451 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-100 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 648 (8,4 mg, 0,015 mmol, 30 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s a, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,74 (s a, 2H), 8,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 5,16-5,05 (m, 1H), 4,80 (dd, *J* = 6,1; 2,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,40 (dd, *J* = 6,4, 2,4 Hz, 6H) (1 grupo metilo bajo disolvente); LC-MS: Método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) *m/z*: 548,1 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 99 %.

EJEMPLO 649 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-etoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



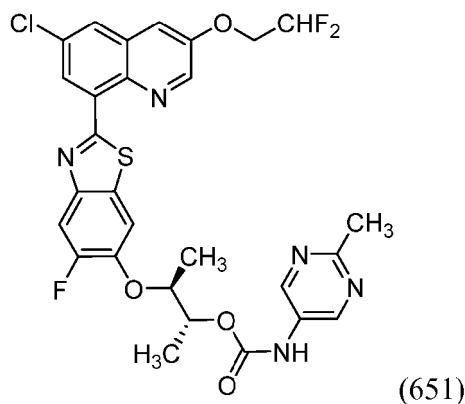
El Intermedio I-126 (15 mg, 0,045 mmol), el Intermedio I-130 (18,5 mg, 0,045 mmol) y PdCl₂(dppf) (1,97 mg, 2,70 μmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (450 μl) y Na₂CO₃ (2 M, 202 μl, 0,405 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 50-100 % en 20 minutos) y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, B al 50-100 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 649 (2,5 mg, 0,0041 mmol, 9,2 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s a, 1H), 8,85 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,73 (s a, 2H), 8,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,82 (dd, *J* = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 4,27 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,40 (t, *J* = 5,5 Hz, 6H); LC-MS: Método H, TR = 1,30 min, MS (ESI) *m/z*: 582,1 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 96 %.

EJEMPLO 650 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-(difluorometoxi)quinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

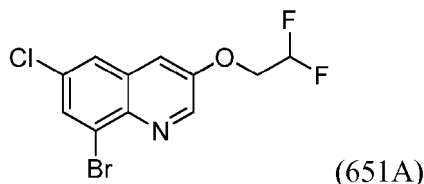


El Intermedio I-127 (22 mg, 0,062 mmol), el Intermedio I-130 (25,4 mg, 0,062 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,72 mg, 3,71 μmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (619 μl) y Na_2CO_3 (2 M, 278 μl , 0,557 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-90 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 650 (3,9 mg, 0,0063 mmol, 10 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,93 (s a, 1H), 9,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,72 (s a, 2H), 8,36 (s a, 2H), 8,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,67-7,34 (m, 1H), 5,11 (dd, $J = 6,4; 2,1$ Hz, 1H), 4,88-4,79 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 6H); LC-MS: Método H, TR = 1,37 min, MS (ESI) m/z : 604,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC analítica Método B, pureza del 98 %.

EJEMPLO 651 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-(2,2-difluoroetoxi)quinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

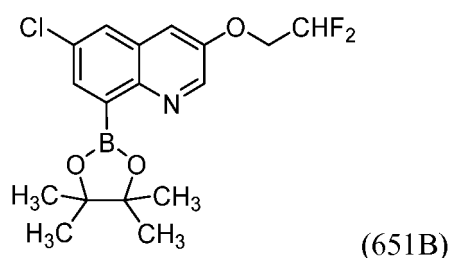


Intermedio 651A: 8-bromo-6-cloro-3-(2,2-difluoroetoxi)quinolina



El Intermedio I-122 (82 mg, 0,317 mmol), K_2CO_3 (132 mg, 0,952 mmol) y 2-bromo-1,1-difluoroetano (92 mg, 0,634 mmol) se disolvieron en acetona (3,17 ml) y se calentaron a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 651A (60,4 mg, 0,187 mmol, 59 %) en forma de un sólido de color naranja: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,36-6,02 (m, 1H), 4,34 (td, $J = 12,8, 4,0$ Hz, 2H); LC-MS: Método H, TR = 1,19 min, MS (ESI) m/z : 322/324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 651B: 6-cloro-3-(2,2-difluoroetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

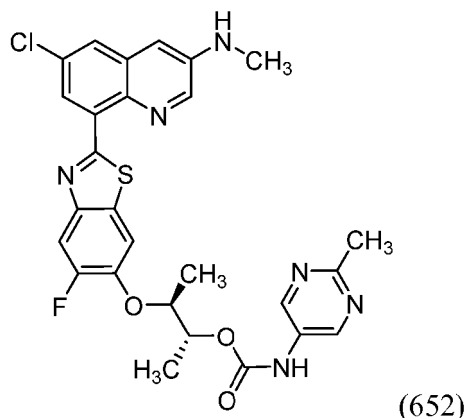


El Intermedio 651A (60,4 mg, 0,187 mmol), bispinacolatodiboro (57,1 mg, 0,225 mmol) y acetato potásico (45,9 mg, 0,468 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (1,87 ml) y se desgasificaron durante 5 minutos burbujeando con argón. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (12,2 mg, 0,015 mmol) y la reacción se desgasificó durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La reacción se extrajo adicionalmente dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el Intermedio 651B, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z : 287,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

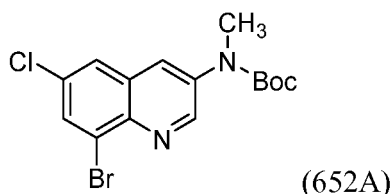
Ejemplo 651:

El Intermedio 651B (17 mg, 0,046 mmol), el Intermedio I-130 (18,9 mg, 0,046 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,02 mg, 2,76 μmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (460 μl) y Na_2CO_3 (2 M, 207 μl , 0,414 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 50-100 % en 20 minutos) y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, 45-90 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 651 (3,6 mg, 0,0058 mmol, 13 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,73 (s a, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,98 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,67-6,42 (m, 1H), 5,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,40 (t, J = 5,3 Hz, 6H); LCMS: Método H, TR = 1,37 min, MS (ESI) m/z : 604,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 100 %.

EJEMPLO 652 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-(metilamino)quinolin-8-il)-5-fluorobenzotiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



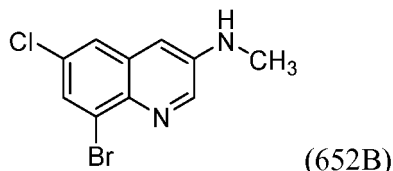
Intermedio 652A: (8-bromo-6-cloroquinolin-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo



El Intermedio I-123 (100 mg, 0,426 mmol), metil(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (73,9 mg, 0,426 mmol) y metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 938 μl , 0,469 mmol) se disolvieron en MeOH (1,71 ml) y se calentaron a reflujo. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado, se concentró parcialmente al vacío y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 21 minutos de EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) para dar el Intermedio 652A (64 mg, 0,172 mmol, 40 %) en forma de un aceite de color naranja: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz,

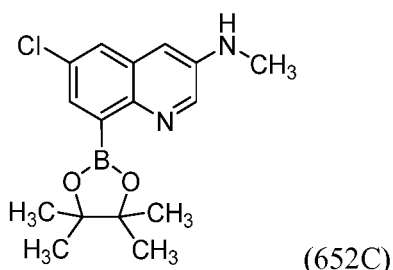
1H), 7,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,51 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,39 min, MS (ESI) m/z : 371/373 (M+H)⁺.

Intermedio 652B: 8-bromo-6-cloro-N-metilquinolin-3-amina



El Intermedio 652A (64 mg, 0,172 mmol) se disolvió en DCM (1,72 ml) y TFA (66,3 μ l, 0,861 mmol). Después de agitar durante 4 días, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaOH 1 N, agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 652B (43,4 mg, 0,160 mmol, 93 %) en forma de un sólido de color blanquecino: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,27 (s a, 1H), 2,96 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z : 271/273 (M+H)⁺.

Intermedio 652C: 6-cloro-N-metil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-3-amina

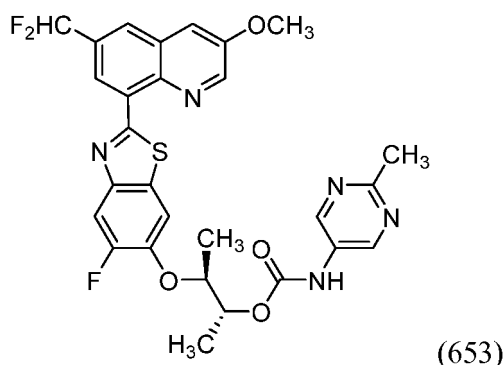


El Intermedio 652B (20 mg, 0,074 mmol), bispinacolatodiboro (37,4 mg, 0,147 mmol), acetato potásico (18,1 mg, 0,184 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,81 mg, 5,89 μ mol) se almacenaron en HIVAC durante 15 minutos y después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (368 μ l) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 652C, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z : 237,0 (masa observada de ácido borónico, M+H)⁺.

Ejemplo 652:

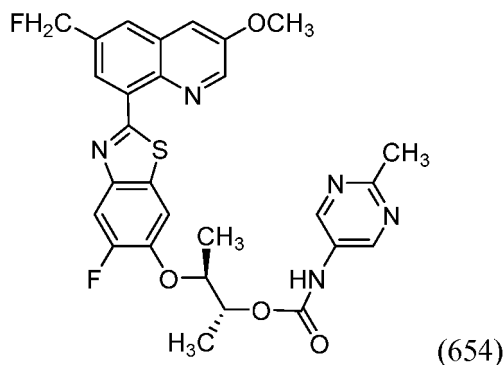
El Intermedio 652C (8 mg, 0,025 mmol), el Intermedio I-130 (10,3 mg, 0,025 mmol) y PdCl₂(dppf) (1,1 mg, 1,51 μ mol) se disolvieron en 1,4-dioxano (251 μ l) y Na₂CO₃ (2 M, 113 μ l, 0,226 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, 40-80 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 652 (3,3 mg, 0,0057 mmol, 23 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s a, 1H), 8,73 (s a, 2H), 8,67 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,64-7,48 (m, 1H), 7,14 (s a, 1H), 5,11 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,85 (s a, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H); LC-MS: Método H, el compuesto no se ionizó; HPLC analítica Método B, pureza del 98 %.

EJEMPLO 653 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-(difluorometil)-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-1-6-il)oxi)butan-2-ilo



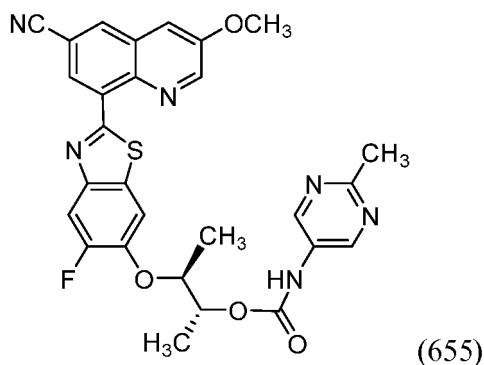
El Intermedio I-128 (15 mg, 0,045 mmol), el Intermedio I-130 (18,4 mg, 0,045 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,96 mg, 2,69 μmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (448 μl) y Na_2CO_3 (2 M, 201 μl , 0,403 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-90 % en 22 minutos) para dar el Ejemplo 653 (5,1 mg, 0,0087 mmol, 19 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,91 (s a, 1H), 8,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (s a, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 44$ Hz, 1H), 5,15-5,06 (m, 1H), 4,81 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); LC-MS: Método H, TR = 1,11 min, MS (ESI) m/z : 584,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC analítica Método B, pureza del 99 %.

EJEMPLO 654 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(6-(fluorometil)-3-metoxiquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

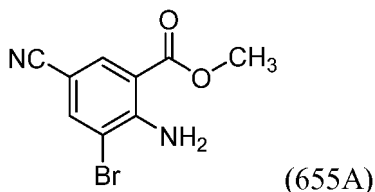


El Intermedio I-129 (15 mg, 0,047 mmol), el Intermedio I-130 (19,4 mg, 0,047 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,08 mg, 2,84 μmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (473 μl) y Na_2CO_3 (2 M, 213 μl , 0,426 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-90 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 654 (2,5 mg, 0,0043 mmol, 9,1 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,96 (s a, 1H), 8,89 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J = 14,0$ Hz, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,07-8,00 (m, 2H), 7,96 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 20$ Hz, 2H), 5,12 (dd, $J = 6,4$; 2,7 Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,46-1,34 (m, 6H); LC-MS: Método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : 566,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC analítica Método B, pureza del 97 %.

EJEMPLO 655 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-ciano-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

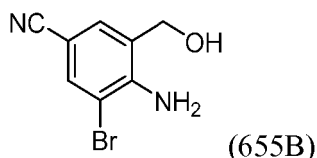


Intermedio 655A: 2-amino-3-bromo-5-cianobenzoato de metilo



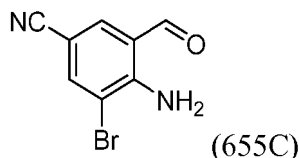
- 5 2-Amino-5-cianobenzoato de metilo (0,25 g, 1,42 mmol) y NBS (0,253 g, 1,42 mmol) se disolvieron en AcOH (2,84 ml) y se calentaron a 120 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Después, la reacción se interrumpió con agitación vigorosa con NaHCO₃ saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 655A (356 mg, 1,4 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H); LC-MS: Método H, el compuesto no se ionizó
- 10

Intermedio 655B: 4-amino-3-bromo-5-(hidroximetil)benzonitrilo



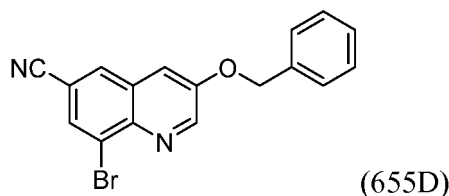
- 15 El Intermedio 655A (356 mg, 1,4 mmol) se disolvió en THF (4,65 ml). Se añadió borohidruro de litio (60,8 mg, 2,79 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con agua. Después, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, se cargó en seco, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos, ponderado en forma polar) para dar el Intermedio 655B (106 mg, 0,465 mmol, 33 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,35 (s a, 2H), 4,73 (s, 2H), 1,79 (s a, 1H); LC-MS: Método H, el compuesto no se ionizó
- 20

25 Intermedio 655C: 4-amino-3-bromo-5-formilbenzonitrilo



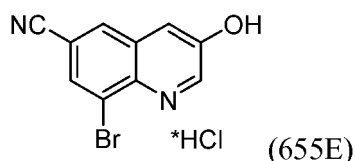
- 30 El Intermedio 655B (106 mg, 0,465 mmol) se disolvió en CHCl₃ (3,1 ml). Se añadió dióxido de manganeso (243 mg, 2,79 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el Intermedio 655C (88,3 mg, 0,392 mmol, 84 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,85 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H); LC-MS: Método H, el compuesto no se ionizó.

35 Intermedio 655D: 3-(benciloxi)-8-bromoquinolin-6-carbonitrilo



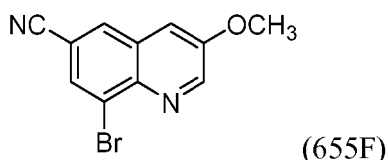
- 40 El Intermedio 655C (88,3 mg, 0,392 mmol), 2-(benciloxi)acetaldehído (58,9 mg, 0,392 mmol) y metóxido sódico (0,5 M, 863 µl, 0,432 mmol) se disolvieron en MeOH (1,57 ml) y se calentaron a reflujo. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl saturado, se concentró parcialmente al vacío y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 655D (59,5 mg, 0,175 mmol, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS: Método H, TR = 1,11 min, MS (ESI) m/z: 339/341 (M+H)⁺.
- 45

Intermedio 655E: 8-bromo-3-hidroxiquinolin-6-carbonitrilo, HCl



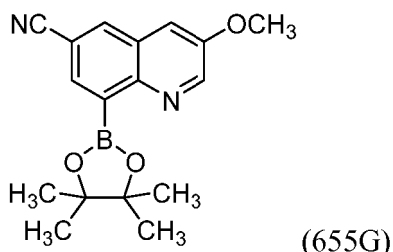
El Intermedio 655D (59 mg, 0,174 mmol) y pentametilbenceno (181 mg, 1,218 mmol) se disolvieron en DCM (3,48 ml) y se enfriaron a -78 °C. Se añadió tricloruro de boro (1 M en heptano, 452 µl, 0,452 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos y HCl 1 N y se dejó en agitación durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración por succión para dar el Intermedio 655E (24,5 mg, 0,086 mmol, 49 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, MeOH₄) δ 8,73 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); LC-MS: Método H, TR = 0,80 min, MS (ESI) *m/z*: 249/251 (M+H)⁺.

Intermedio 655F: 8-bromo-3-metoxiquinolin-6-carbonitrilo



El Intermedio 655E (24,5 mg, 0,086 mmol), K₂CO₃ (35,6 mg, 0,257 mmol) y yoduro de metilo (10,7 µl, 0,172 mmol) se disolvieron en acetona (858 µl) y se calentaron a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 655F (21,5 mg, 0,082 mmol, 95 %) en forma de un sólido de color blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) *m/z*: 263/265 (M+H)⁺.

Intermedio 655G: 3-metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-6-carbonitrilo

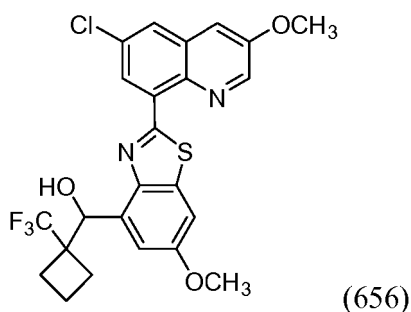


El Intermedio 655F (21 mg, 0,080 mmol), bispinacolatodiboro (40,5 mg, 0,160 mmol), acetato potásico (19,6 mg, 0,200 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5,21 mg, 6,39 µmol) se almacenaron en HIVAC durante 15 minutos y después se disolvieron en 1,4-dioxano (399 µl) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 655G, que se usó directamente en la siguiente reacción.

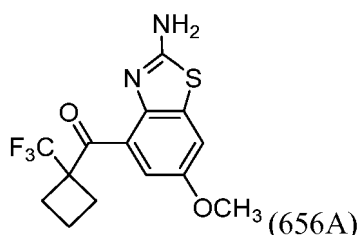
Ejemplo 655:

El Intermedio 655G (20 mg, 0,064 mmol), el Intermedio I-130 (26,5 mg, 0,064 mmol) y PdCl₂(dppf) (2,83 mg, 3,87 µmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (645 µl) y Na₂CO₃ (2 M, 290 µl, 0,580 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-90 % en 20 minutos) y después se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Método D, B al 40-80 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 655 (1,3 mg, 0,0023 mmol, 3,6 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s a, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,80-8,69 (m, 3H), 8,60 (s, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,41 (s a, 3H), 1,41 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H); LC-MS: Método H, el compuesto no se ionizó; HPLC analítica Método B, pureza del 100 %.

EJEMPLO 656 (2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanol

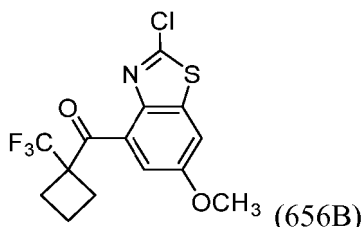


Intermedio 656A: (2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona



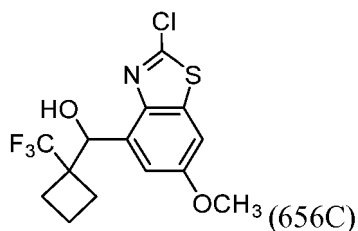
El Intermedio I-22 (1 g, 3,86 mmol) se disolvió en THF (38,6 ml). Se añadió NaH (0,170 g, 4,25 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió BuLi (1,93 ml, 4,82 mmol). Después de 30 minutos, se añadió 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxilato de etilo (2,27 g, 11,6 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 656A, que se usó directamente en la siguiente etapa: LC-MS: Método H, TR = 0,79 min, MS (ESI) m/z : 331,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio 656B: (2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona



El Intermedio 656A (1,28 g, 3,86 mmol), cloruro de litio (0,164 g, 3,86 mmol), cloruro de cobre (II) (0,519 g, 3,86 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (0,461 ml, 3,86 mmol) se disolvieron en MeCN (38,6 ml). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 656B (386 mg, 1,1 mmol, 29 % en 2 etapas): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,23-2,09 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 1H); LC-MS: Método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) m/z : 350,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

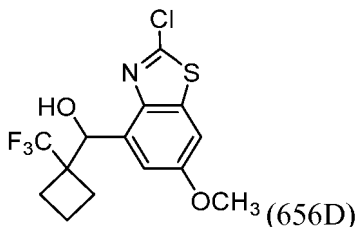
Intermedio 656C: (2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluoro metil)ciclobutil)metanol



El Intermedio 656B (386 mg, 1,104 mmol) se suspendió en MeOH (5,52 ml) y se enfrió a 0°C . Después, se añadió borohidruro sódico (84 mg, 2,21 mmol). Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 656C (314 mg, 0,891 mmol, 81 %) en forma de un aceite de

color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H); LC-MS: Método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z : 352,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Intermedio 656D: (2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanol

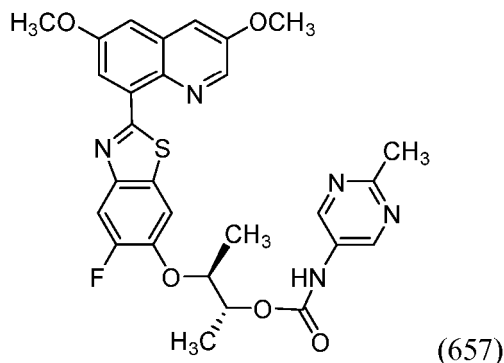


10 El Intermedio 656C (314 mg, 0,891 mmol) se purificó por SFC quiral (Chiralpak OJ-H, 30 x 250 mm, 5 micrómetros, MeOH al 5 %/ CO_2 al 95 %, 70 ml/min, 150 bar, 40 °C) para dar el Intermedio 656D (136 mg, 0,386 mmol, 43 %, 87,8 % de ee): Los datos de ^1H RMN y LCMS eran idénticos a los del Intermedio 656C.

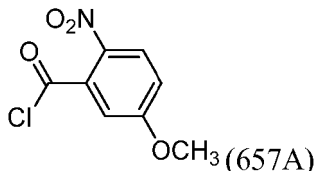
Ejemplo 656:

15 El Intermedio I-121 (20 mg, 0,063 mmol), el Intermedio 656D (22 mg, 0,063 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,75 mg, 3,75 μmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (626 μl) y Na_2CO_3 (2 M, 282 μl , 0,563 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 60-100 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 656 (6,7 mg, 0,013 mmol, 21 %):
 20 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,09 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 1,83 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,56 (dd, $J = 10,5, 5,3$ Hz, 1H); LC-MS: Método H, TR = 1,32 min, MS (ESI) m/z : 509,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC analítica Método B, pureza del 100 %.

25 EJEMPLO 657 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(3,6-dimetoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

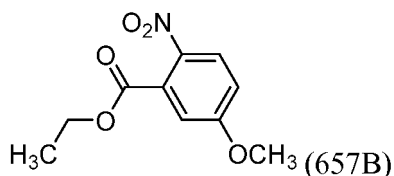


30 Intermedio 657A: cloruro de 5-metoxi-2-nitrobenzoilo



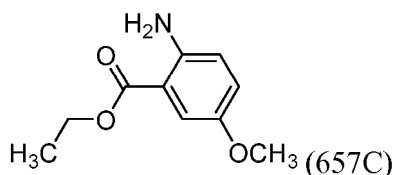
35 Se disolvió ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico (3,9 g, 19,78 mmol) en DCM (39,6 ml). se añadieron cloruro de oxalilo (13,8 ml, 27,7 mmol) y después DMF (0,153 ml, 1,98 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el Intermedio 657A, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Intermedio 657B: 5-metoxi-2-nitrobenzoato de etilo



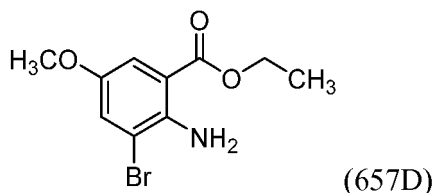
El Intermedio 657A (4,26 g, 19,8 mmol) se disolvió en metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 59,3 ml, 29,6 mmol). Se añadió THF (60 ml) para facilitar la solubilidad. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 657B (3,43 g, 15,2 mmol, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo (Nota, la solución de extracción final se dejó reposar durante una noche y el éster metílico se cambió al éster etílico en ese punto): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 4,41 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

Intermedio 657C: 2-Amino-5-metoxibenzoato de etilo



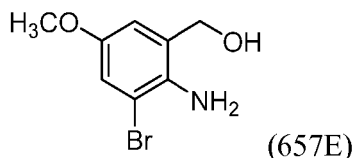
El Intermedio 657B (3,43 g, 15,2 mmol) se disolvió en EtOH (21,8 ml). Se añadieron paladio sobre carbono (0,324 g, 0,305 mmol) y después formiato amónico (4,80 g, 76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el Intermedio 657C (2,85 g, 14,6 mmol, 96 %) en forma de un aceite de color naranja: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,9; 3,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,40 (s a, 2H), 4,34 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,76 min, MS (ESI) *m/z*: 196 (M+H)⁺.

Intermedio 657D: 2-amino-3-bromo-5-metoxibenzoato de etilo



El Intermedio 657C (0,5 g, 2,56 mmol) y NBS (0,456 g, 2,56 mmol) se disolvieron en AcOH (5,12 ml). Después de 3 horas, la reacción se interrumpió con agitación vigorosa con NaHCO₃ saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó adicionalmente con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 40 g, gradiente de 27 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 657D (236 mg, 0,861 mmol, 34 %) en forma de un aceite de color amarillo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,98 (s a, 2H), 4,38 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,05 min, MS (ESI) *m/z*: 274/276 (M+H)⁺.

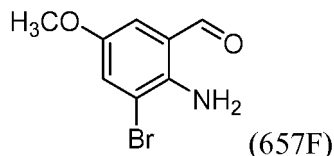
Intermedio 657E: (2-amino-3-bromo-5-metoxifenil)metanol



El Intermedio 657D (236 mg, 0,861 mmol) se disolvió en THF (2,87 ml). Se añadió borohidruro de litio (37,5 mg, 1,72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante 30 minutos. No se disolvió todo el borohidruro de litio, por lo que se añadió cuidadosamente HCl concentrado para acelerar el proceso de inactivación. Después, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el Intermedio 657E (188 mg, 0,808 mmol, 94 %) en forma de un sólido de color naranja: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,35 (s a, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,72 (s

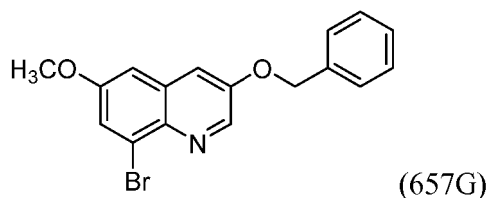
a, 1H); LC-MS: Método H, TR = 0,68 min, MS (ESI) m/z : 232/234 (M+H)⁺.

Intermedio 657F: 2-amino-3-bromo-5-metoxibenzaldehído



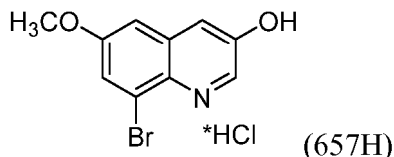
El Intermedio 657E (186 mg, 0,801 mmol) se disolvió en CHCl₃ (5,34 ml). Se añadió dióxido de manganeso (418 mg, 4,81 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el Intermedio 657F (167 mg, 0,724 mmol, 90 %) en forma de un sólido de color rojo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,82 (s, 1H), 7,36 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,35 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,90 min, MS (ESI) m/z : 230/232 (M+H)⁺.

Intermedio 657G: 3-(benciloxi)-8-bromo-6-metoxiquinolina



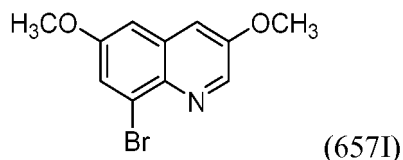
El Intermedio 657F (165 mg, 0,717 mmol), 2-(benciloxi)acetaldehído (108 mg, 0,717 mmol) y metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 1,58 ml, 0,789 mmol) se disolvieron en MeOH (2,87 ml) y se calentaron a reflujo. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl saturado, se concentró parcialmente al vacío y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 657G (210 mg, 0,610 mmol, 85 %): LC-MS: Método H, TR = 1,10 min, MS (ESI) m/z : 344/346 (M+H)⁺.

Intermedio 657H: 8-bromo-6-metoxiquinolín-3-ol, HCl



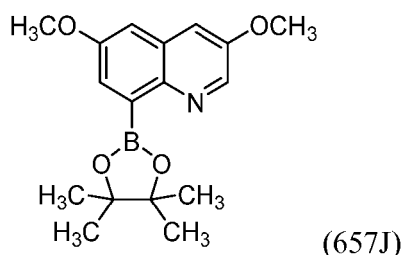
El Intermedio 657G (210 mg, 0,610 mmol) y pentametilbenceno (633 mg, 4,27 mmol) se disolvieron en DCM (12,2 ml) y se enfriaron a -78 °C. Después, se añadió tricloruro de boro (1 M en heptano, 1,59 ml, 1,59 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos y HCl 1 N y se dejó en agitación durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración por succión para dar el Intermedio 657H (38,9 mg, 0,134 mmol, 22 %) en forma de un sólido de color pardo: ¹H RMN (400 MHz, MeOH₄) δ 8,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,77 min, MS (ESI) m/z : 254/256 (M+H)⁺.

Intermedio 657I: 8-bromo-3,6-dimetoxiquinolina



El Intermedio 657H (38,9 mg, 0,134 mmol), K₂CO₃ (55,5 mg, 0,402 mmol) y yoduro de metilo (16,7 µl, 0,268 mmol) se disolvieron en acetona (1,34 ml) y se calentaron a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 657I (32 mg, 0,119 mmol, 89 %) en forma de un sólido de color castaño: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 0,93 min, MS (ESI) m/z : 268/270 (M+H)⁺.

Intermedio 657J: 3,6-dimetoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

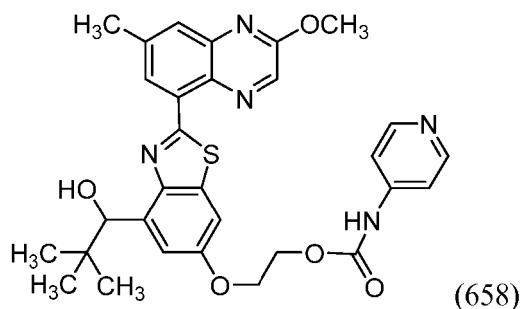


El Intermedio 6571 (32 mg, 0,119 mmol), bispinacolatodiboro (60,6 mg, 0,239 mmol), acetato potásico (29,3 mg, 0,298 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (7,80 mg, 9,55 μmol) se almacenaron en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano (597 μl) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 657J, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 0,66 min, MS (ESI) m/z : 234,2 (masa observada de ácido borónico, $\text{M}+\text{H}^+$).

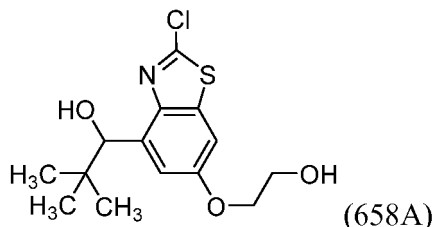
Ejemplo 657:

Intermedio 657J (18 mg, 0,057 mmol), el Intermedio I-130 (23,5 mg, 0,057 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,51 mg, 3,43 μmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (571 μl) y Na_2CO_3 (2 M, 257 μl , 0,514 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-90 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 657 (6,2 mg, 0,011 mmol, 19 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s a, 1H), 8,82-8,64 (m, 3H), 8,33 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,55 (s a, 1H), 5,12 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,81 (s a, 1H), 3,99 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 1,40 (d, J = 5,8 Hz, 6H); LC-MS: Método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) m/z : 565,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC analítica Método B, pureza del 100 %.

EJEMPLO 658 piridin-4-ilcarbamato de 2-((4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo

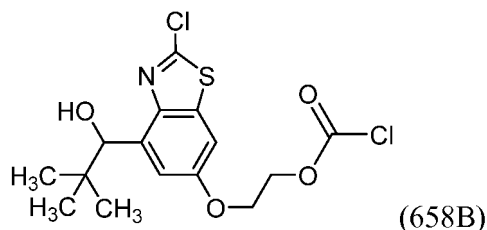


Intermedio 658A: 1-(2-cloro-6-(2-hidroxietoxi)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



El Intermedio 638D (19,4 mg, 0,055 mmol) se disolvió en tolueno (363 μl) y THF (182 μl) y se enfrió a -78 °C. Después, se añadió DIBAL-H (1 M en tolueno, 164 μl , 0,164 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, se añadieron otros 50 μl de DIBAL. Después de 2,5 horas, la reacción se interrumpió con una solución saturada de sal de Rochelle. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 658A (28,3 mg, 0,090 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color naranja, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 0,97 min, MS (ESI) m/z : 316,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

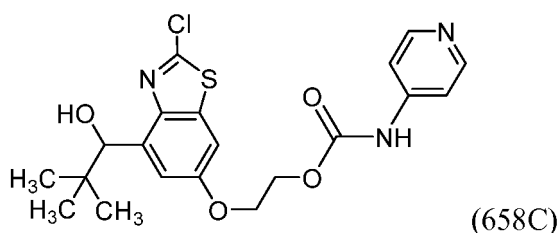
Intermedio 658B: carbonocloridato de 2-((2-cloro-4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo



- 5 El Intermedio 658A (24 mg, 0,076 mmol) y solución de fosgeno (al 15 % en tolueno, 268 μ l, 0,380 mmol) se disolvieron en THF (760 μ l). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el Intermedio 658B, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 1,17 min, MS (ESI) m/z : 378,0 (M+H)⁺.

Intermedio 658C: piridin-4-ilcarbamato de 2-((2-cloro-4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo

10

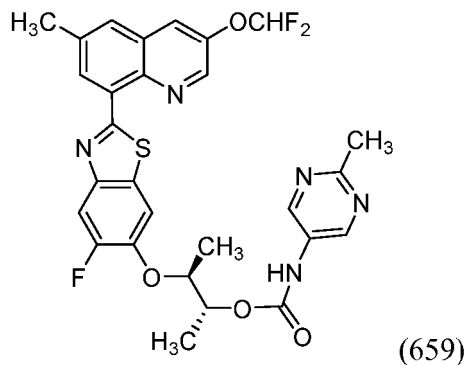


- 15 El Intermedio 658B (14 mg, 0,037 mmol), piridin-4-amina (12,2 mg, 0,130 mmol) y diisopropiletilamina (64,6 μ l, 0,370 mmol) se disolvieron en DCM (740 μ l). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el Intermedio 658C, que se usó directamente en la siguiente etapa: LC-MS: Método H, TR = 0,87 min, MS (ESI) m/z : 436,1 (M+H)⁺.

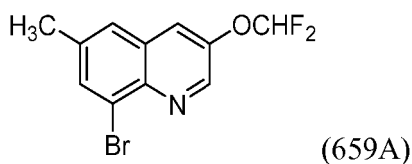
Ejemplo 658:

- 20 El Intermedio I-9 (13,2 mg, 0,044 mmol) y el Intermedio 658C (16 mg, 0,037 mmol) se disolvieron en DMF (367 μ l). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,8 mg, 2,2 μ mol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 22 μ l, 0,044 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 purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 55-100 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 658
- 25 (3,3 mg, 0,0057 mmol, 16 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,53 (s a, 2H), 4,42-4,23 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,35 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 0,94 (s, 9H); LC-MS: Método H, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z : 574,2 (M+H)⁺; HPLC analítica Método B, pureza del 99 %.

- 30 EJEMPLO 659 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(3-(difluorometoxi)-6-metilquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

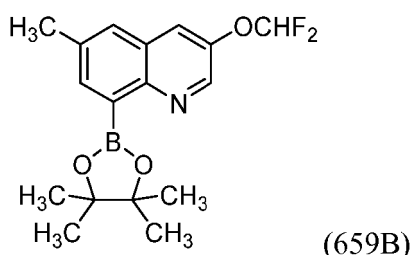


- 35 Intermedio 659A: 8-bromo-3-(difluorometoxi)-6-metilquinolina



El Intermedio I-125E (100 mg, 0,42 mmol) y K_2CO_3 (290 mg, 2,1 mmol) se suspendieron en DMF (4,2 ml) y se calentaron a 100 °C. Después, se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (256 mg, 1,68 mmol). Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 24 g, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) para dar el Intermedio 659A (58 mg, 0,201 mmol, 48 %): ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,88-6,47 (m, 1H), 2,56 (s, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z : 288/290 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 659B: 3-(difluorometoxi)-6-metil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

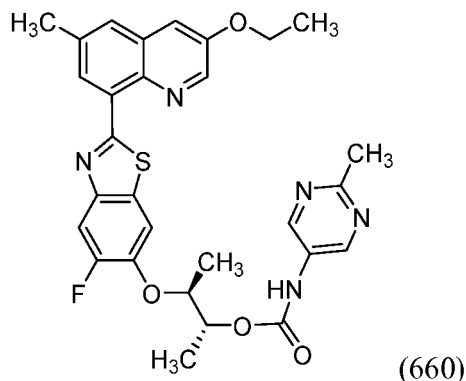


El Intermedio 659A (58 mg, 0,201 mmol), bispinacolatodiboro (102 mg, 0,403 mmol), acetato potásico (49,4 mg, 0,503 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (13,2 mg, 0,016 mmol) se almacenaron en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (1,01 ml) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 659B, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 0,82 min, MS (ESI) m/z : 254,0 (masa observada de ácido borónico, $M+H$) $^+$.

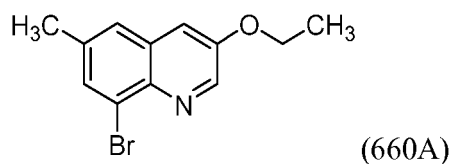
Ejemplo 659:

El Intermedio 659B (15 mg, 0,045 mmol), el Intermedio I-130 (18,4 mg, 0,045 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (1,96 mg, 2,69 μ mol) se disolvieron en 1,4-dioxano (448 μ l) y Na_2CO_3 (2 M, 201 μ l, 0,403 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-90 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 659 (8,7 mg, 0,015 mmol, 33 %): ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,95 (s a, 1H), 8,98 (s a, 1H), 8,77 (s a, 1H), 8,74 (s a, 2H), 8,29 (s a, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,66-7,32 (m, 1H), 5,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,40 (s a, 6H); LC-MS: Método H, el compuesto no se ionizó; HPLC analítica Método B, pureza del 100 %.

EJEMPLO 660 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(3-etoxi-6-metilquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

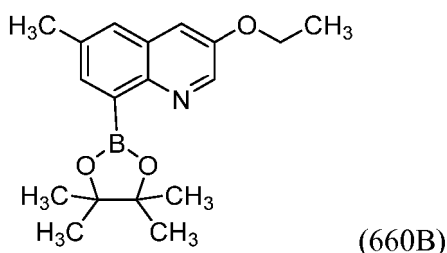


Intermedio 660A: 8-bromo-3-etoxi-6-metilquinolina



El Intermedio I-125E (100 mg, 0,364 mmol), K_2CO_3 (151 mg, 1,09 mmol), y yodoetano (114 mg, 0,728 mmol) se disolvieron en acetona (3,64 ml) y se calentaron a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 660A (105 mg, 0,394 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,19 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,54 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LC-MS: Método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z : 266/268 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 660B: 3-etoxi-6-metil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

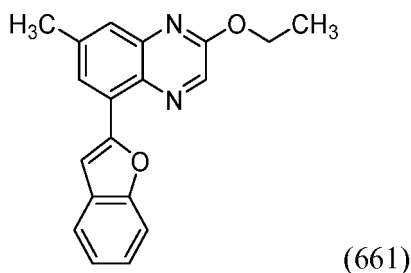


El Intermedio 660A (100 mg, 0,376 mmol), bispinacolatodiboro (191 mg, 0,752 mmol), acetato potásico (92 mg, 0,939 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (24,6 mg, 0,030 mmol) se almacenaron en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (1,88 ml) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 660B, que se usó directamente en la siguiente reacción: LC-MS: Método H, TR = 0,70 min, MS (ESI) m/z : 232,0 (masa observada de ácido borónico, $M+H$) $^+$.

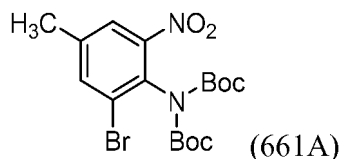
Ejemplo 660:

El Intermedio 660B (15 mg, 0,048 mmol), el Intermedio I-130 (19,7 mg, 0,048 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (2,1 mg, 2,87 μ mol) se disolvieron en 1,4-dioxano (479 μ l) y Na_2CO_3 (2 M, 216 μ l, 0,431 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 50-100 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 660 (7,2 mg, 0,013 mmol, 27 %): ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,95 (s a, 1H), 8,77 (s a, 1H), 8,74 (s a, 2H), 8,60 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,85 (s a, 2H), 5,11 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,46 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 5,5 Hz, 6H); LC-MS: Método H, TR = 1,04 min, MS (ESI) m/z : 562,2 ($M+H$) $^+$; HPLC analítica Método B, pureza del 100 %.

EJEMPLO 661 5-(benzofuran-2-il)-2-etoxi-7-metilquinoxalina

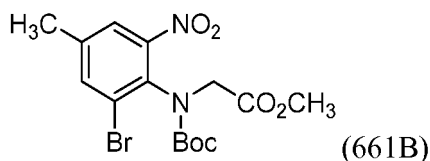


Intermedio 661 A: N-(2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)-N-[(*terc*-butoxi)carbonil]carbamato de *terc*-butilo



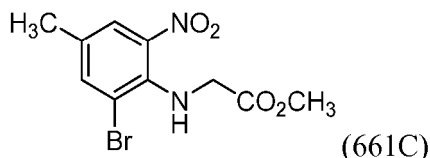
2-Bromo-4-metil-6-nitroanilina (3 g, 12,98 mmol), DMAP (0,159 g, 1,298 mmol) y Boc_2O (7,54 ml, 32,5 mmol) se disolvieron en THF (21,64 ml) y se dejaron en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 80 g, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) para producir el Intermedio 661A (5,41 g, 12,54 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,90 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,36 (s, 18H). LC-MS: método H, TR = 1,10 min, el compuesto no se ioniza.

Intermedio 661B: 2-((2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)acetato de metilo



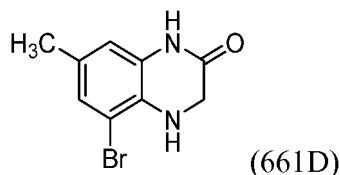
El Intermedio 661A (5,41 g, 12,54 mmol) se disolvió en DCM (20,91 ml) y se añadió TFA (1,933 ml, 25,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se inactivó con NaHCO_3 saturado, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió de nuevo en DMF (20,91 ml). Se añadió Cs_2CO_3 (10,22 g, 31,4 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió bromoacetato de metilo (1,387 ml, 15,05 mmol) y se agitó durante 15 min más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 120 g, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) para producir el Intermedio 661B (4,58 g, 11,36 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79-7,54 (m, 2H), 4,55 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,56-1,53 (m, 3H), 1,42-1,33 (m, 9H). LC-MS: método H, TR = 1,02 min, el compuesto no se ioniza.

Intermedio 661C: 2-((2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)amino)acetato de metilo



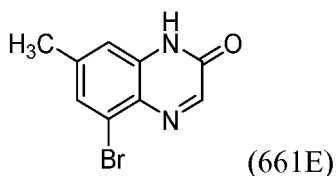
El Intermedio 661B (4,58 g, 11,36 mmol) se disolvió en HCl en dioxanos (14,20 ml, 56,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para producir el Intermedio 661C (3,55 g, 11,71 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,97 min, MS (ESI) m/z : 303,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 661D: 5-bromo-7-metil-3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona



El Intermedio 661C (3,55 g, 11,71 mmol) se disolvió en MeOH (42,6 ml). Se añadieron concentrado HCl (3,90 ml, 46,8 mmol) y después cloruro de estaño (II) dihidrato (10,57 g, 46,8 mmol) y la reacción se calentó a 65 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con NaOH 10 N y se diluyó con salmuera y EtOAc. La mezcla se filtró a través de celite y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 661D (2,30 g, 9,54 mmol, 81 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (s a, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,29 (s a, 1H), 4,04 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,78 min, MS (ESI) m/z : 241,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 661E: 5-bromo-7-metilquinoxalin-2(1H)-ona

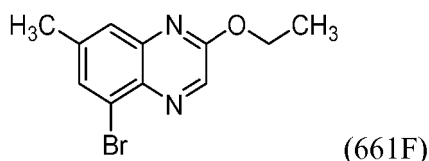


5

El Intermedio 661D (2,30 g, 9,54 mmol) se suspendió en MeOH (27,7 ml). Se añadieron NaOH (28,6 ml, 28,6 mmol) y después H₂O₂ (5,01 ml, 57,2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se interrumpió con Na₂SO₃ saturado. La reacción después se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de celite, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el compuesto se trituro con EtOAc para producir el Intermedio 661E (1,32 g, 5,52 mmol, rendimiento del 57,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,40 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,75 min, MS (ESI) m/z: 239,0 (M+H)⁺.

10

15 Intermedio 661F: 5-bromo-2-etoxi-7-metilquinoxalina



20

El Intermedio 661E (0,050 g, 0,209 mmol) se disolvió en DMF (1 ml). A esta solución se le añadió Cs₂CO₃ (0,341 g, 1,046 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 min. Después, se añadió yodoetano (0,017 ml, 0,209 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 48 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. Se purificó sobre HPLC prep. usando Disolvente A: MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y Disolvente B MeOH al 90 %/H₂O al 10 %/TFA al 0,1 % sobre Phenomenex AXIA C18 30 x 100 mm con un gradiente de 10 min y tiempo de parada de 5 min con un caudal de 40 ml/min para producir el Intermedio 661F (0,012 g, 0,045 mmol, rendimiento del 21,48 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,30 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,87 min, MS (ESI) m/z: 267,0 (M+H)⁺.

25

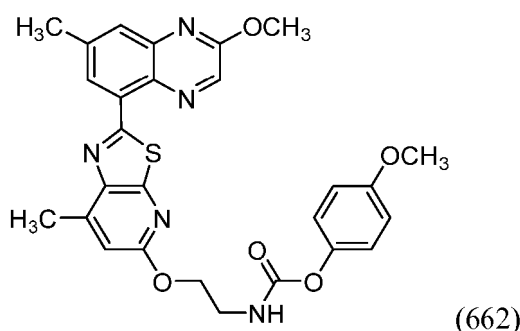
30 Ejemplo 661:

El Intermedio 661F (0,012 g, 0,045 mmol) y ácido benzofuran-2-ilborónico (10,91 mg, 0,067 mmol) se disolvieron en tolueno (0,674 ml) y EtOH (0,225 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,201 mg, 2,70 μmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃ (0,027 ml, 0,054 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un filtro micrométrico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por LC prep. (columna Axia Luna 5u C18 30 x 100 mm, gradiente de 10 minutos de B del 20 al 100 % en A, A = 10:90:0,1 de MeOH:H₂O:TFA, B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para producir el Ejemplo 661 (0,88 mg, 2,75 μmol, rendimiento del 6,11 %) en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 4,56 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z: 305,1 (M+H)⁺.

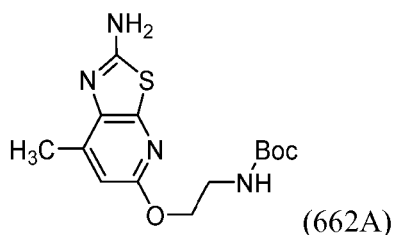
40

EJEMPLO 662 (2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)carbamato de 4-metoxifenilo

45

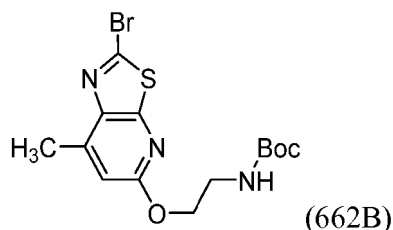


Intermedio 662A: (2-((2-amino-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)carbamato de *terc*-butilo



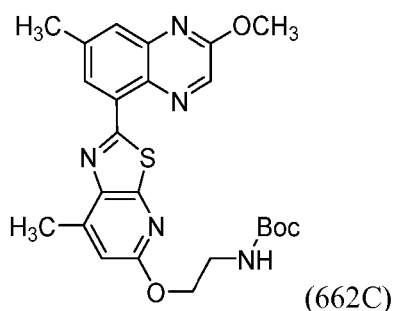
El Intermedio I-138A (0,250 g, 0,729 mmol) se disolvió en DMF (7,29 ml). Se añadieron (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,196 g, 0,875 mmol) y Cs₂CO₃ (1,187 g, 3,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La reacción se purificó sobre ISCO usando una columna de 40 g con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio 662A (0,074 g, 0,228 mmol, rendimiento del 31,3 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,54 (s, 1H), 5,01 (s a, 2H), 4,33 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,52 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,49 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,28-1,24 (m, 1H). LC-MS: método H, TR = 0,83 min, MS (ESI) *m/z*: 325,2 (M+H)⁺.

Intermedio 662B: (2-((2-bromo-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)carbamato de *terc*-butilo



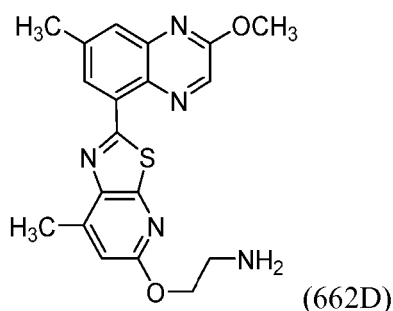
Se disolvieron bromuro de cobre (II) (0,087 g, 0,388 mmol) y nitrito de *t*-butilo (0,046 ml, 0,388 mmol) en MeCN (0,912 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 662A (0,074 g, 0,228 mmol) se disolvió en MeCN (1,369 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 662B (0,080 g, 0,206 mmol, rendimiento del 90 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,66 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,63 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H). LC-MS: método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) *m/z*: 388,1 (M+H)⁺.

Intermedio 662C: (2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)carbamato de *terc*-butilo



El Intermedio I-9 (0,062 g, 0,206 mmol) y el Intermedio 662B (0,080 g, 0,206 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (10,10 mg, 0,012 mmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa 3 M de Na_2CO_3 (0,100 ml, 0,300 mmol) y la 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 filtró y se purificó en una columna ISCO de 24 g con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio 662C (0,048 g, 0,100 mmol, rendimiento del 48,4 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 6,70 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,58 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). LC-MS: método H, TR = 1,36 min, MS (ESI) m/z : 482,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 662D: 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etanamina

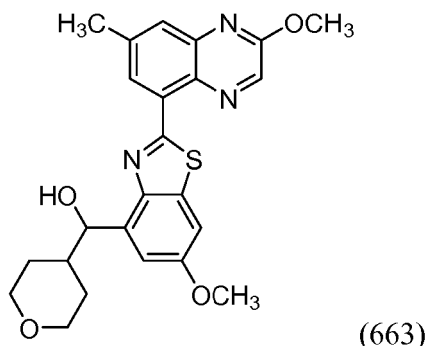


A una mezcla del Intermedio 662C (0,048 g, 0,100 mmol) en DCM (1) se le añadió 2,6-lutidina (0,035 ml, 0,299 mmol) seguido de TMS-OTf (0,072 ml, 0,399 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró para producir el Intermedio 662D (0,036 g, 0,094 mmol, rendimiento del 95 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,74 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,12 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z : 382,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

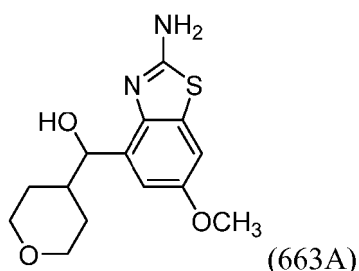
Ejemplo 662:

El Intermedio 662D (0,020 g, 0,052 mmol) se disolvió en DCM (0,350 ml) y THF (0,175 ml). A la solución se le añadió carbonocloridato de 4-metoxifenilo (0,029 g, 0,157 mmol) seguido de DIEA (0,092 ml, 0,524 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se suspendió en 2 ml de DMSO caliente, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 70 % al 100 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 662 (0,0027 g, 5,08 μmol , rendimiento del 9,69 %): MS (ESI) m/z : 532,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,79-6,67 (m, 2H), 4,47 (s a, 2H), 4,11 (s a, 3H), 3,76 (s a, 4H), 3,67 (s a, 2H), 2,77 (s a, 3H), 2,67 (s a, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,45 min, MS (ESI) m/z : 532,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLO 663 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol

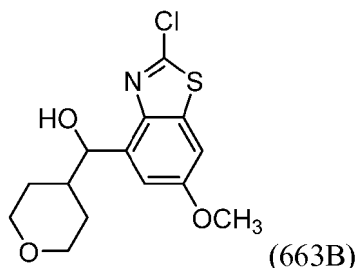


Intermedio 663A: (2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol



El Intermedio I-22 (50 mg, 0,193 mmol) se disolvió en THF (1930 μ l). Se añadió NaH (8,49 mg, 0,212 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, se añadió BuLi (101 μ l, 0,232 mmol) y se dejó en agitación durante 30 min. Se añadió tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (44,0 mg, 0,386 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 663A (0,05 g, 0,170 mmol, 88 %). Se usó sin purificación adicional. LC-MS: método H, TR = 0,56 min, MS (ESI) m/z : 295,2 (M+H)⁺.

Intermedio 663B: (2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

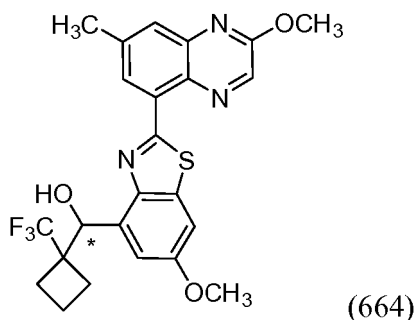


Se disolvieron cloruro de cobre (II) (0,044 g, 0,329 mmol) y nitrito de t-butilo (0,039 ml, 0,329 mmol) en MeCN (0,775 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 663A (0,057 g, 0,194 mmol) se disolvió en MeCN (1,162 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó sobre ISCO usando un gradiente de EtOAc al 0-100 % en hexanos sobre una columna de 24 g para producir el Intermedio 663B (0,020 g, 0,064 mmol, rendimiento del 32,9 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,46-3,34 (m, 3H), 3,27 (td, J = 11,8; 2,2 Hz, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 0,94-0,81 (m, 2H). LC-MS: método H, TR = 0,56 min, MS (ESI) m/z : 314,1 (M+H)⁺.

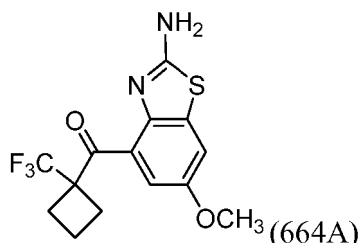
Ejemplo 663:

El Intermedio I-9 (9,57 mg, 0,032 mmol) y el Intermedio 663B (0,010, 0,032 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,561 mg, 1,912 μ mol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa 3 M de Na₂CO₃ (0,100 ml, 0,300 mmol) y la 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 concentró y se suspendió en 2 ml de DMSO caliente, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 30 % al 70 % en 25 minutos) para producir el Ejemplo 663 (0,0044 g, 9,45 μ mol, rendimiento del 29,7 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,16 (s a, 1H), 5,48-5,31 (m, 2H), 4,08 (s a, 3H), 3,88-3,86 (m, 3H), 3,78 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,64 (s a, 3H), 2,00 (s a, 1H), 1,71 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,45 (t, J = 12,6 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 12,5 Hz, 2H). LC-MS: método H, TR = 1,45 min, MS (ESI) m/z : 452,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

EJEMPLO 664 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol



Intermedio 664A: (2-amino-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona

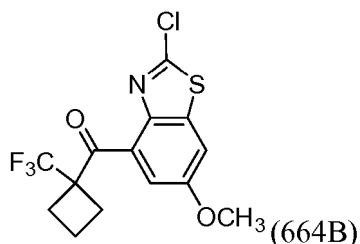


5

El Intermedio I-22 (50 mg, 0,193 mmol) se disolvió en THF (1930 μ l). Se añadió NaH (8,49 mg, 0,212 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C , se añadió BuLi (101 μ l, 0,232 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. Se añadió 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxilato de metilo (35,1 mg, 0,193 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 664A (0,023 g, 0,191 mmol, 33 %). LC-MS: método H, TR = 0,77 min, MS (ESI) m/z : 331,2 ($M+H$) $^{+}$.

10

15 Intermedio 664B: (2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona

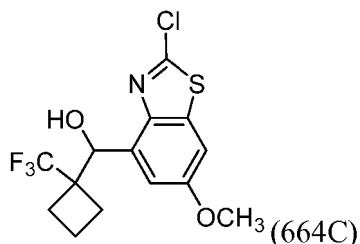


20

Se disolvieron cloruro de cobre (II) (0,042 g, 0,309 mmol) y nitrito de t-butilo (0,037 ml, 0,309 mmol) en MeCN (0,727 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 664A (0,060 g, 0,182 mmol) se disolvió en MeCN (1,090 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 60°C . La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo 3 veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 664B (0,025 g, 0,036 mmol, rendimiento del 19,68 %). LC-MS: método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) m/z : 350,1 ($M+H$) $^{+}$.

25

Intermedio 664C: (2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluoro metil)ciclobutil)metanol



30

El Intermedio 664B (0,035 g, 0,100 mmol) se disolvió en MeOH (1,00 ml) y se enfrió a 0°C . Al matraz se le añadió borohidruro sódico (3,79 mg, 0,100 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo 3 veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 664C (0,030 g, 0,085 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. Se usó sin purificación adicional. LC-MS: método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) m/z : 352,1 ($M+H$) $^{+}$.

35

Ejemplo 664:

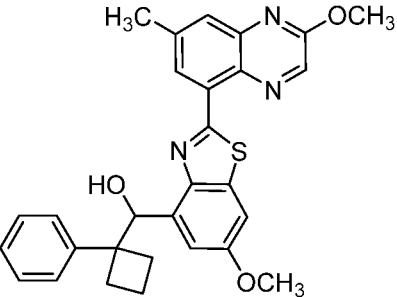
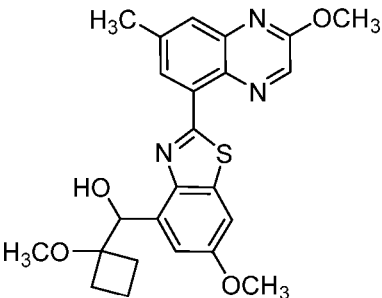
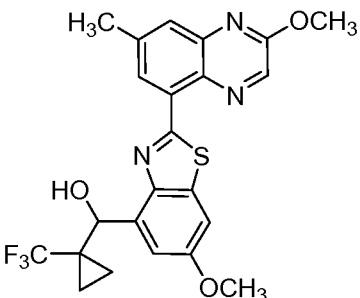
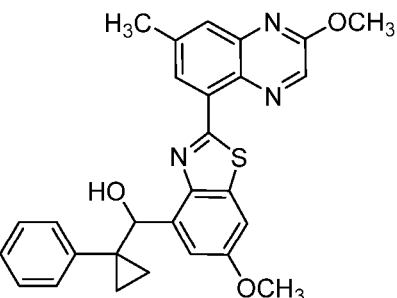
40

El Intermedio I-9 (0,065 g, 0,216 mmol) y el Intermedio 664B (0,076 g, 0,216 mmol) se disolvieron en DMF (2,160 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (10,59 mg, 0,013 mmol) y la reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa 3 M de Na_2CO_3 (0,100 ml, 0,300 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90°C en el microondas durante 30 minutos. Los

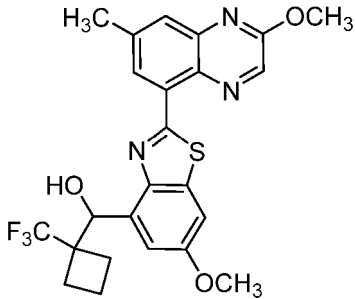
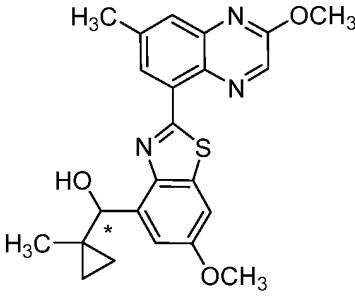
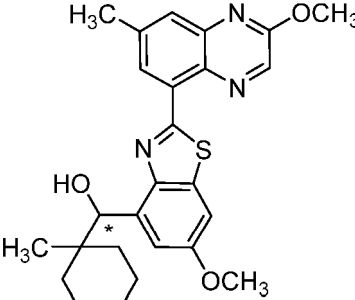
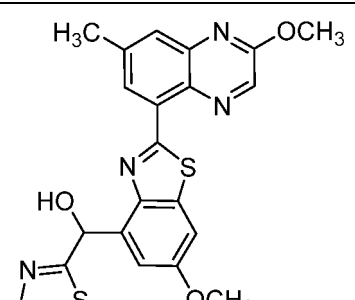
enantiómeros se separaron usando Lux 5u Cellulose-4, 21 x 250 mm, columna de 5 micrómetros con EtOH al 35 %/CO₂ al 65 %, UV 220 nm para proporcionar el Ejemplo 664 (10,7 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 9,61 %) en forma de un solo enantiómero (99 % de exceso enantiomérico). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (s, 4H), 1,88 (s, 1H). LC-MS: método H, TR = 1,34 min, MS (ESI) *m/z*: 490,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %

EJEMPLOS 665 A 677

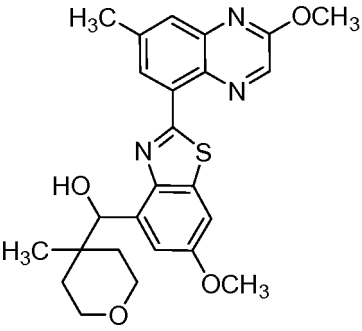
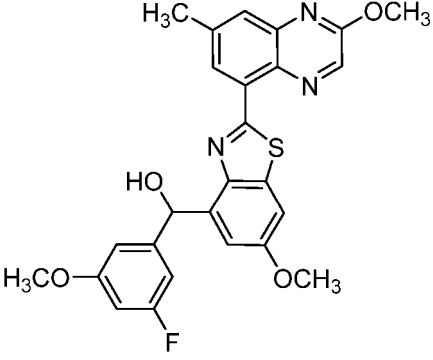
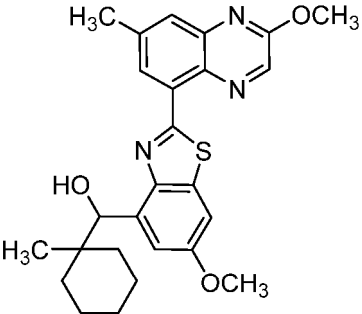
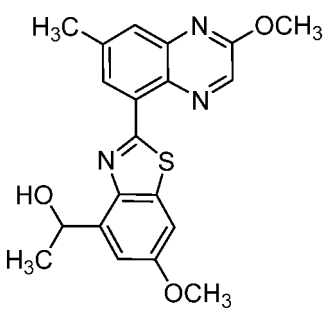
- 10 Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos escritos para el Ejemplo 663 o el Ejemplo 664 y los ejemplos anteriores.

N.º de Ej.	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
665		498,2	1,37/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,94 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 5,59 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,75 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 2,65 (s, 4H), 2,25 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 2,18-2,03 (m, 2H), 1,75 (s a, 1H).
666		466,2	1,35/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,72 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,15 (s a, 1H), 5,67 (s a, 1H), 5,36 (s a, 1H), 4,07 (s a, 3H), 3,86 (s a, 3H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,17 (s a, 3H), 2,63 (s a, 3H), 2,35 (s a, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,74 (s a, 4H).
667		476,1	1,29/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,93-5,90 (m, 1H), 5,89-5,86 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,22 (s a, 1H), 0,92 (s a, 2H), 0,49 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H).
668		484,2	1,27/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,20-7,00 (m, 5H), 6,73 (s, 1H), 5,58 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,37 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 1,00 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 0,78-0,65 (m, 2H).

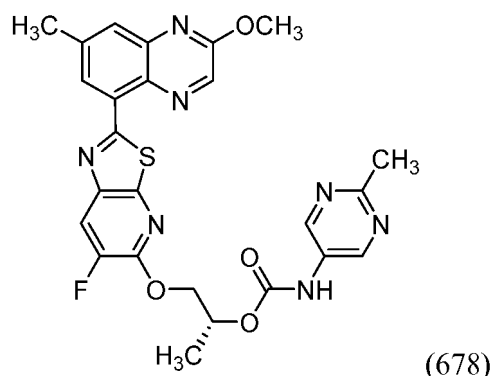
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
669		490,1	1,34/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,21-2,01 (m, 2H), 1,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H), 1,20 (s a, 1H), 0,80 (s a, 1H).
671		476,1	1,29/H	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,72-5,64 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,17 (s a, 1H), 1,02 (dt, J = 18,2; 5,7 Hz, 2H), 0,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H).
672		464,2	1,43	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,8; 0,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,61 (s a, 10H), 0,96 (s, 3H).
673		451,0	1,15/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,96 (s a, 1H), 6,91 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
674		466,2	1,23/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,58-5,42 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77-3,59 (m, 3H), 3,42 (s a, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,93-1,73 (m, 2H), 1,44 (s a, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,89-0,82 (m, 1H).
675		492,1	1,29/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,72-6,64 (m, 2H), 6,32 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).
676		464,2	1,39/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,14 (s a, 1H), 5,46 (s a, 1H), 5,32 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (s a, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,69-1,49 (m, 6H), 1,43-1,29 (m, 2H), 1,24-1,13 (m, 1H), 1,05 (d, J = 12,5 Hz, 1H).
677		382,1	1,19/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,72-5,59 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,39 (s a, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

EJEMPLO 678 (2-metilpiridin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo



A una solución del Intermedio I-132 (17 mg, 0,037 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 2-metilpirimidin-5-amina (8,02 mg, 0,073 mmol) seguido de piridina (0,030 ml, 0,367 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con 0,2 ml de MeOH. La mezcla de reacción se concentró y se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 25 al 100 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 678 (5,9 mg, 10,58 μ mol, rendimiento del 28,8 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,97 (s a, 1H), 8,71 (s a, 2H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,26 (s a, 1H), 4,79 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,57-4,44 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,44 (s a, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,45 min, MS (ESI) m/z : 536,2 ($M+H$) $^+$. Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

EJEMPLOS 679 A 702

Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos para el Ejemplo 678 y los ejemplos anteriores. En caso necesario, la eliminación de los grupos protectores de sililo se realizó por tratamiento del compuesto protegido con una solución de MeOH al 90 %, agua al 9,9 % y TFA al 0,1 % o solución de MeOH/HCl (20/1) para proporcionar el compuesto deseado.

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] $^+$ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
679			552,1	1,27	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (s a, 1H), 8,62-8,54 (m, 2H), 8,40 (s a, 1H), 8,34 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,79 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,45 (s a, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,46-1,37 (m, 3H).
680			521,1	1,07	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60-8,56 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,28 (s a, 1H), 4,78 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,54-1,31 (m, 3H).

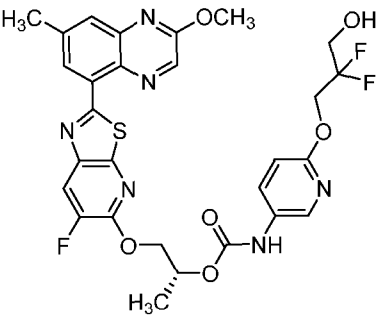
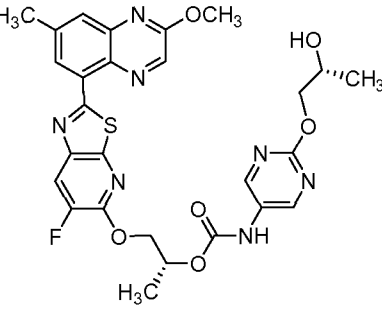
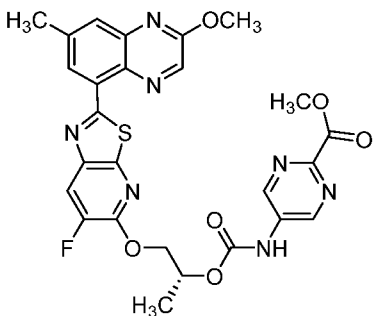
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
681			535,1	1,06	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,45 (s a, 2H), 8,37 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,26 (s a, 1H), 4,75 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 11,7; 6,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
682			539,1	1,27	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,21 (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46-8,34 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,78 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 11,7; 5,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,42 (s a, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
683			577,1	1,23	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,26 (td, J = 6,3; 3,0 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,7; 2,9 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,7; 6,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
684			521,2	1,07	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,61 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,32 (s a, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,75 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 11,4; 6,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
685		I-97	582,2	1,15	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,73-8,51 (m, 4H), 8,01 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H), 6,64 (s a, 1H), 5,80 (s a, 1H), 5,41 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,50 (s a, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,00 (s a, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,52 (t, J = 6,1 Hz, 3H).
686		I-98	566,2	1,13	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,96 (s a, 1H), 8,76-8,65 (m, 3H), 8,51 (s, 2H), 8,42 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 7,83 (s, 2H), 5,75-5,64 (m, 1H), 5,27 (s a, 1H), 4,81 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,58-4,46 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,77 (s a, 2H), 2,91 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

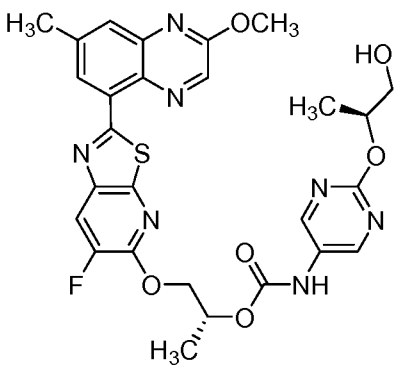
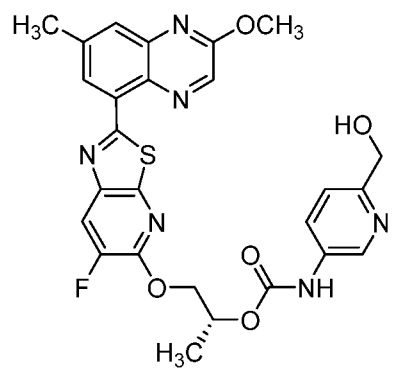
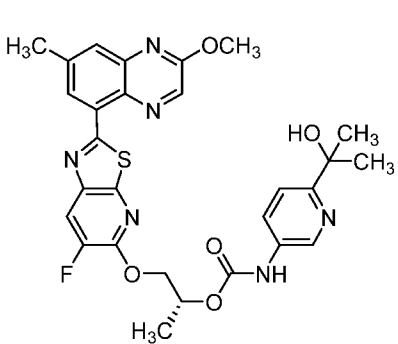
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
687		I-99	631,2	1,27	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,69 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,72-5,59 (m, 1H), 5,26 (s a, 1H), 4,75 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,56-4,43 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,82-3,65 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
688		I-103	596,1	1,26	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87-9,76 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (s a, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,31-5,23 (m, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 11,6; 6,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,93 (s a, 1H), 3,54 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
689		I-107	580,2	1,20	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,39 (s a, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,97-7,84 (m, 3H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34-7,05 (m, 2H), 6,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,50 (s a, 3H), 2,13 (s a, 3H), 1,54 (d, J = 4,9 Hz, 3H).

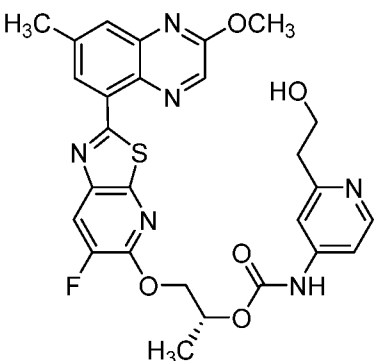
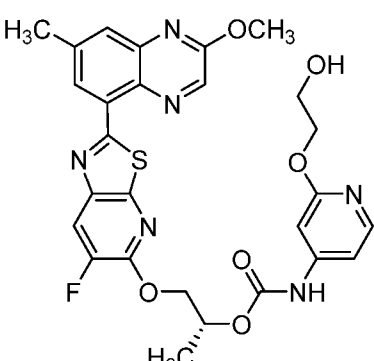
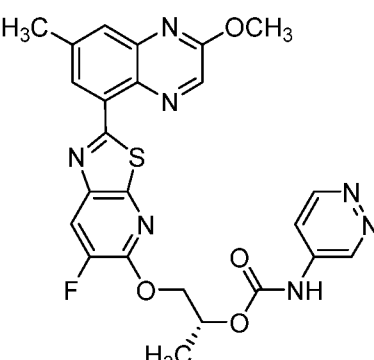
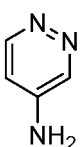
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
690			579,2	1,23	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (s a, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,05 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,96 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,6; 5,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
691		I-109	565,1	1,00	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57-8,47 (m, 2H), 8,39 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,90-7,68 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,66 (s a, 1H), 5,28 (dt, J = 6,3; 3,3 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,7; 2,9 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,7, 6,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,68 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
692		I-106	596,1	1,20	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s a, 1H), 8,64-8,62 (m, 1H), 8,60 (s a, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,39 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,68 (s a, 1H), 5,31-5,23 (m, 1H), 5,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 11,7; 6,0 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,48-1,39 (m, 3H), 1,25-1,18 (m, 3H).

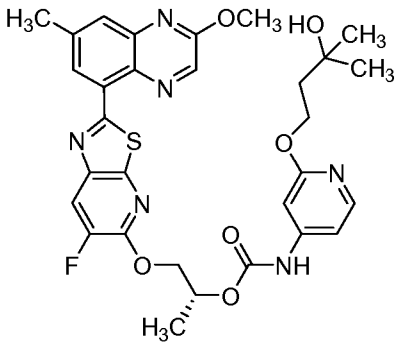
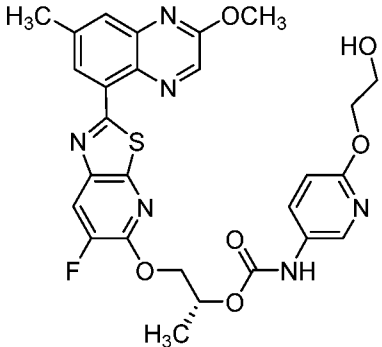
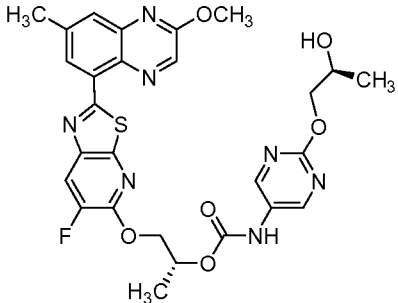
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
693		I-105	596,2	1,20	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s a, 1H), 8,67-8,54 (m, 2H), 8,45 (s, 2H), 8,37 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,68 (s a, 1H), 5,27 (s a, 2H), 5,00 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,91-4,85 (m, 1H), 4,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
694		385B	551,1	1,01	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,87 (s a, 1H), 8,65-8,60 (m, 1H), 8,55-8,49 (m, 1H), 8,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,67 (s a, 1H), 5,29 (dt, J = 6,4; 3,2 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,6, 2,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,9; 6,1 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,51-1,35 (m, 3H).
695		I-92	593,2	1,03	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 11,6; 2,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,46 (dd, J = 11,7; 6,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 2,4 Hz, 6H).

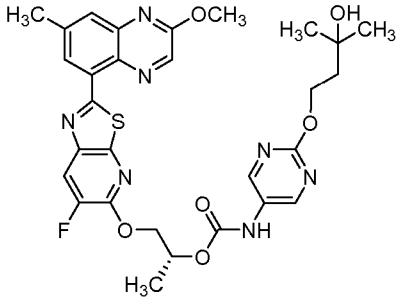
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
696		I-94	565,2	1,02	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,63-8,58 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39-8,34 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 5,72-5,61 (m, 1H), 5,33-5,26 (m, 1H), 4,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,7; 6,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,68 (s a, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,49-1,39 (m, 3H).
697		I-110	581,1	1,03	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,09 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,04 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,80 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,55-4,50 (m, 2H), 4,22-4,14 (m, 4H), 4,07 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
698			522,1	1,03	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,43 (s a, 1H), 9,16-9,11 (m, 1H), 8,98 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,68-8,63 (m, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,47-8,39 (m, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 5,37-5,24 (m, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,53-1,41 (m, 3H).

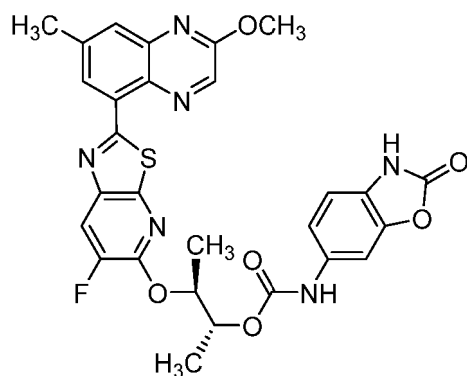
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
699		I-108	623,2	1,10	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,01 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,80 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 11,7; 5,6 Hz, 1H), 4,34-4,19 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,46 (s a, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,76 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,14-1,08 (m, 6H).
700		I-93	581,1	1,18	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,60 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,34 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,75 (s a, 2H), 6,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,74-5,59 (m, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,76 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,57-4,44 (m, 1H), 4,16 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,67 (s a, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,51-1,37 (m, 3H).
701		I-104	596,1	1,26	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82 (s a, 1H), 8,70-8,65 (m, 1H), 8,63-8,55 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,70 (s a, 1H), 5,27 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,89-4,77 (m, 2H), 4,53 (dd, J = 11,6; 5,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,58-3,34 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
702		I-100	624,2	1,30	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,79 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (s a, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,44 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,58-4,48 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,30 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,43-3,33 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,14 (s, 6H).

EJEMPLO 708 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolol[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo



(708)

5

A una solución del Intermedio I-134 (17 mg, 0,036 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml), se le añadió 6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (10,70 mg, 0,071 mmol) seguido de piridina (0,029 ml, 0,356 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con 0,2 ml de MeOH. La mezcla de reacción se concentró y se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 40 al 80 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 708 (6 mg, 9,96 μmol, rendimiento del 27,9 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,09 (s a, 1H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,54-3,38 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,40-1,35 (m, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,28 min, MS (ESI) m/z: 591,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

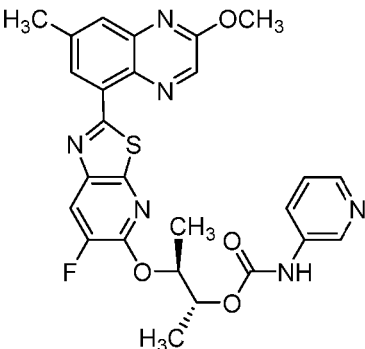
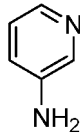
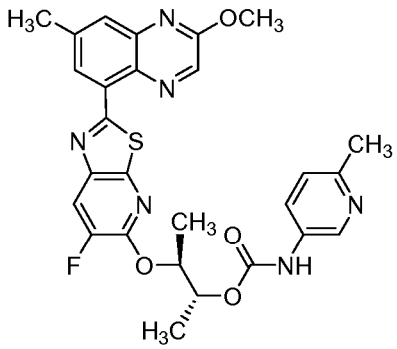
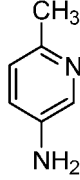
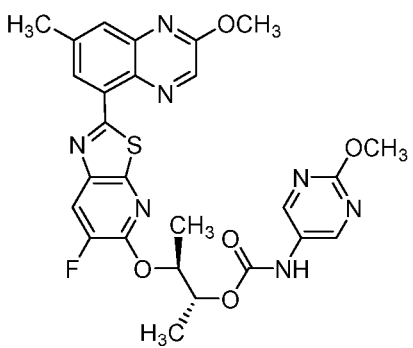
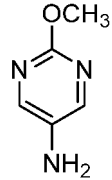
10

15

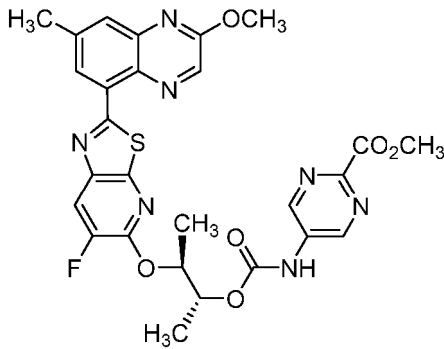
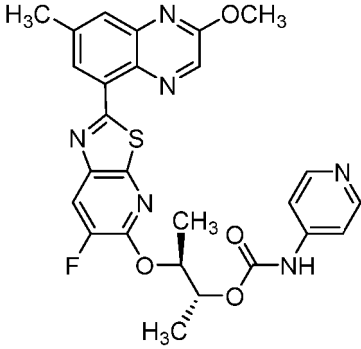
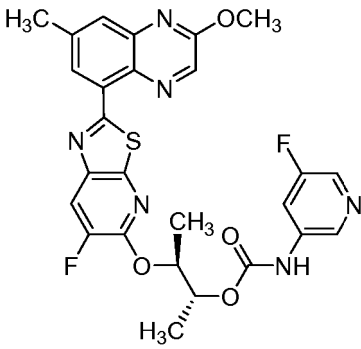
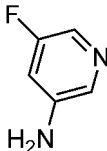
EJEMPLOS 709 A 731

Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos para el Ejemplo 708 y los ejemplos anteriores. En caso necesario, la eliminación de los grupos protectores de sililo se realizó por tratamiento del compuesto protegido con una solución de MeOH al 90 %, agua al 9,9 % y TFA al 0,1 % o solución de MeOH/HCl (20/1) para proporcionar el compuesto deseado.

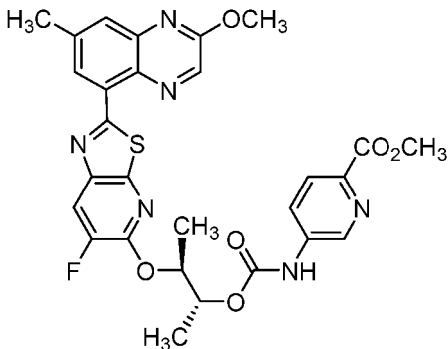
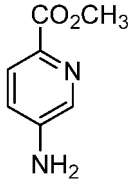
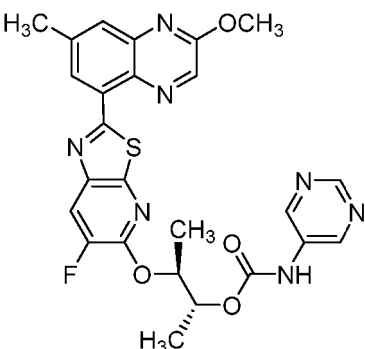
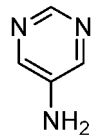
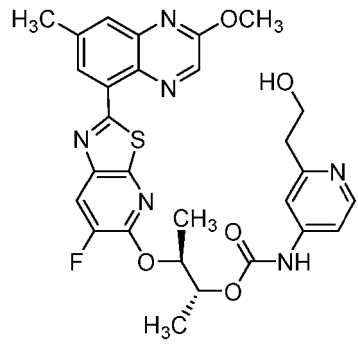
20

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
709			535,2	1,01	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s a, 1H), 8,61-8,50 (m, 2H), 8,39 (s a, 1H), 8,31 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,30 (s a, 1H), 5,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,56 (s a, 3H), 1,45 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
710			549,1	1,11	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (s a, 2H), 8,38 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,78 (s a, 2H), 7,21 (s a, 1H), 5,66 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
711			566,0	1,31	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,70 (s a, 1H), 8,60 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

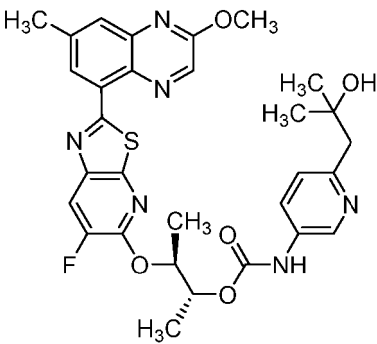
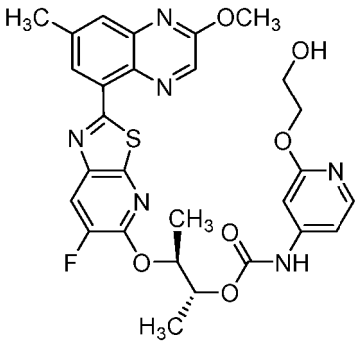
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
712		I-107	594,2	1,18	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,91 (s a, 2H), 8,49-8,41 (m, 2H), 8,37 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,82 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
713			535,2	1,01	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,39 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,66 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
714			553,2	1,25	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,32 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

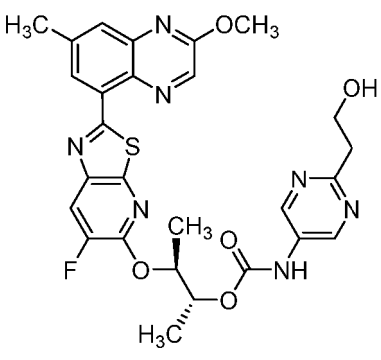
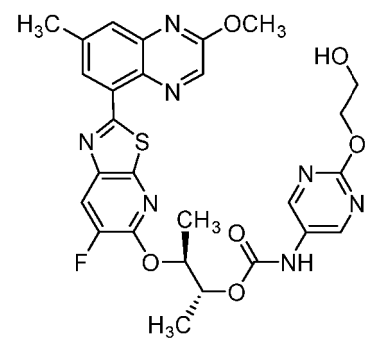
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
715			593,2	1,21	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,81 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,58 (s a, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
716			536,3	1,23	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,12-9,93 (m, 1H), 8,83 (s a, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 5,70 (dd, J = 6,7; 2,6 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 6,6; 2,5 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
717		I-94	579,3	1,00	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (s a, 2H), 5,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,64 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

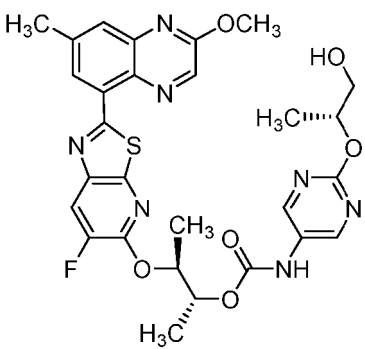
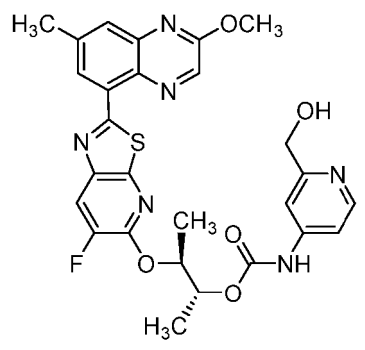
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
718		I-92	607,2	1,06	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,29 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,22-7,13 (m, 1H), 5,65 (dd, J = 6,7; 2,4 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 6,7; 2,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,71-3,70 (m, 1H), 2,67 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 8,9 Hz, 6H).
719		I-110	595,1	1,07	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,93 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,68 (dd, J = 6,6; 2,3 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 6,7; 2,1 Hz, 1H), 4,19-4,09 (m, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
720		I-109	579,1	1,04	MS (ESI) m/z: 579,1 (M+H) ⁺ . ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,33 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,65 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,48 (s a, 1H), 2,76 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
721		I-97	596,1	1,21	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,28-4,16 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,72 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
722		I-106	610,1	1,24	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78-9,71 (m, 1H), 8,70-8,60 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,73 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 6,6; 2,3 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,65-3,38 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
723		I-94	565,1	1,05	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,82-9,74 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,53-8,46 (m, 2H), 8,39 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 6,6; 2,3 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
724		I-105	610,1	1,23	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,68-9,57 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,65 (dd, J = 6,7; 2,4 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,80 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,54-3,38 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
725		I-93	595,2	1,22	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,42 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,34-8,24 (m, 1H), 8,14-8,01 (m, 1H), 7,73 (s a, 2H), 6,80-6,59 (m, 1H), 5,66 (s a, 1H), 5,09 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,72-3,57 (m, 4H), 2,59-2,55 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
726		I-99	645,2	1,30	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,57 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,88 (s a, 1H), 5,79 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,60-4,39 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,77 (s a, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
727		I-108	637,2	1,13	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,27-4,13 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,52 (s a, 6H), 1,72 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

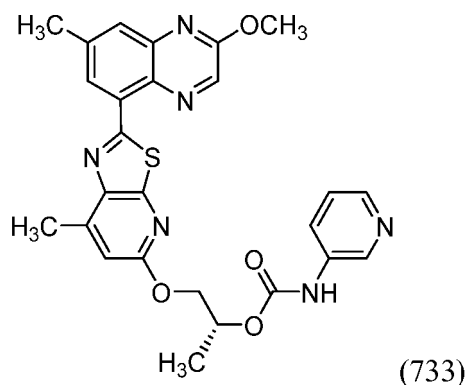
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
728		I-103	610,2	1,29	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72-9,62 (m, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,57 (s a, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,41 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,71 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 6,4; 2,1 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,10 (t, J = 5,8 Hz, 3H).
729		I-104	610,2	1,29	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,72-9,65 (m, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,57 (s a, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,71 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,16-5,09 (m, 1H), 4,84 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,10 (s, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
730		I-100	638,2	1,32	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (s a, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,73 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 6,4; 1,8 Hz, 1H), 4,34-4,16 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,78 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 2,7 Hz, 6H).
731			550,2	1,23	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,68 (s a, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 733 piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo



5

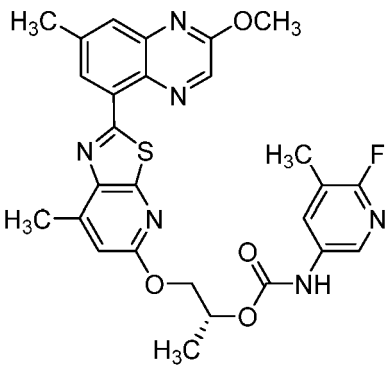
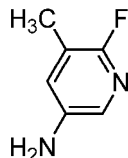
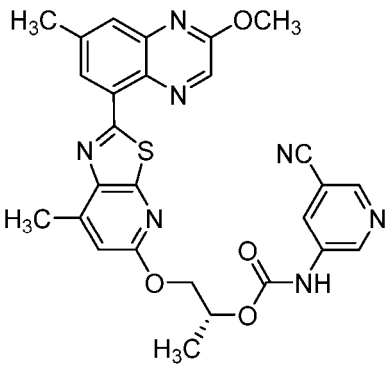
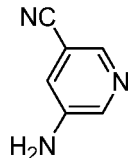
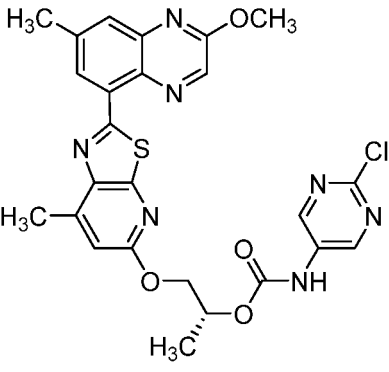
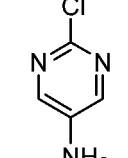
10

A una solución del Intermedio I-138 (10 mg, 0,022 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió piridin-3-amina (7,18 mg, 0,076 mmol) seguido de DIEA (0,038 ml, 0,218 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con 0,2 ml de MeOH. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 25 al 100 % en 15 minutos) para producir el Ejemplo 733 (3,5 mg, 6,57 μmol, rendimiento del 30,2 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H),

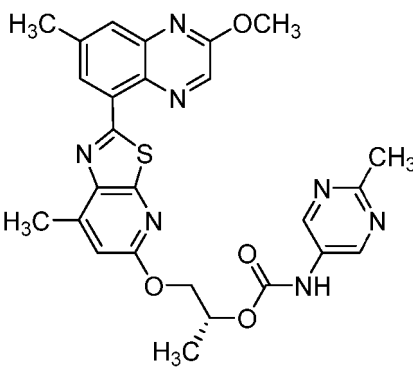
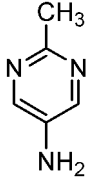
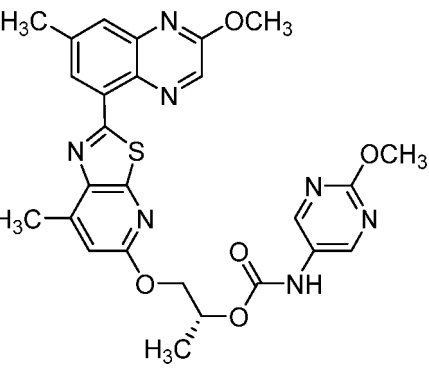
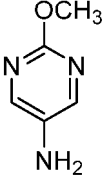
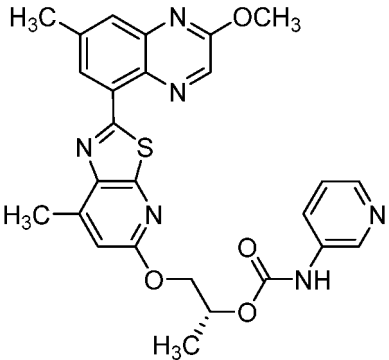
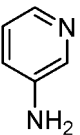
8,19 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,65-4,41 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : 517,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

5 EJEMPLOS 734 A 740

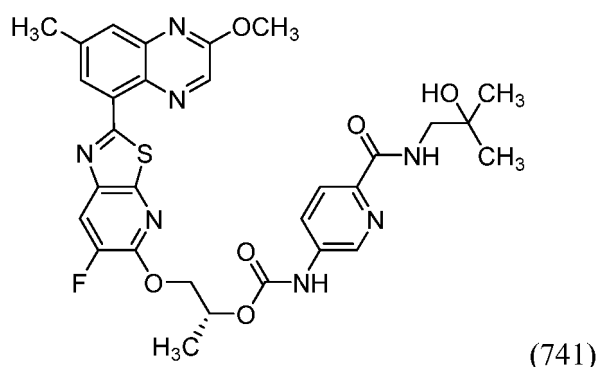
Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos para el Ejemplo 733 y los ejemplos anteriores

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
734			549,2	1,36	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,22 (s a, 1H), 4,68-4,38 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 6,1$ Hz, 4H).
735			542,2	1,30	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,30 (s a, 1H), 8,81 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,26 (s a, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,26 (s a, 1H), 4,74-4,34 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).
736			553,1	1,35	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (s a, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,22 (s a, 1H), 4,68 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,38 (dd, $J = 11,9; 6,1$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
737			532,2	1,25	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (s a, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,22 (dd, J = 6,4; 3,4 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,7; 2,6 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 11,7; 6,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,51 (s a, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
738			548,2	1,30	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,61 (s a, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,19 (s a, 1H), 4,66 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 11,7; 6,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,86-3,79 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
740			530,2	1,12	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s a, 1H), 8,62-8,57 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,38-7,22 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,56-5,46 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,37 (dd, J = 11,6, 6,4 Hz, 6H).

EJEMPLO 741 (6-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamoato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo



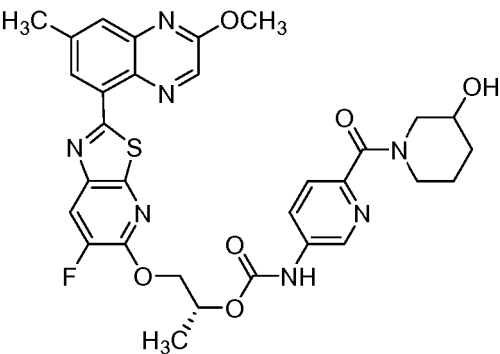
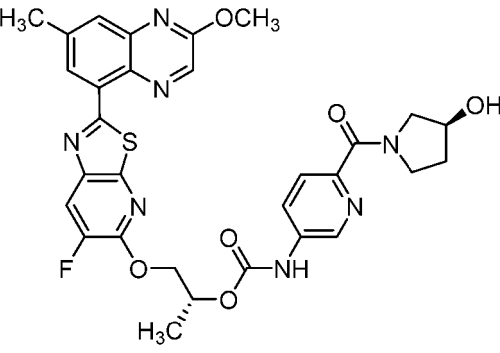
A una suspensión del Ejemplo 689 (0,012 g, 0,021 mmol) en THF (0,207 ml) se le añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,029 ml, 0,622 mmol) seguido de cloruro de magnesio (0,020 g, 0,207 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 50 al 100 % en 21 minutos) para producir el Ejemplo 741 (0,0011 g, 1,713 μ mol, rendimiento del 8,26 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,15 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,89 (d, J = 10,1 Hz), 4,50 (dd, J = 11,7; 5,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,23 (dd, J = 11,1, 6,3 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 5,8 Hz, 6H). LC-MS: método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z : 636,2 (M+H) $^+$. Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

EJEMPLOS 742 A 749

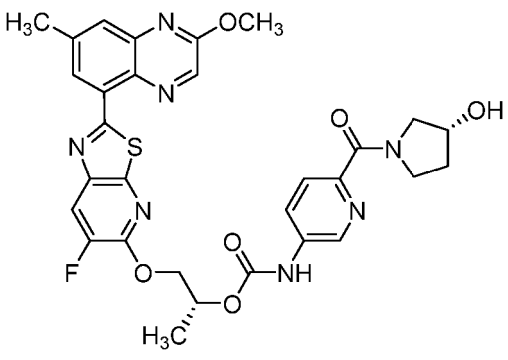
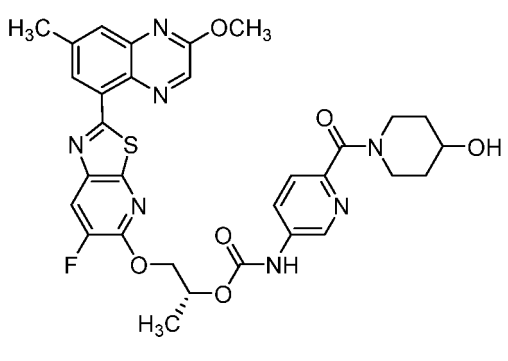
Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos para el Ejemplo 741 y los ejemplos anteriores.

N.º de Ej.	Estructura	éster	LCMS [M+H] $^+$ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
742		689	632,2	2,17/B	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16 (s a, 2H), 8,61 (s a, 2H), 8,50 (s a, 1H), 8,41 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 5,83-5,67 (m, 1H), 5,29 (s a, 2H), 4,95-4,83 (m, 3H), 4,53 (s a, 2H), 4,08 (s a, 3H), 3,38 (s a, 3H), 2,62 (s a, 3H), 1,85-1,66 (m, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
743		689	648,2	2,25/B	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,11 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 1H), 8,58 (s a, 2H), 8,42 (s a, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,51 (t, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 5,31 (s a, 1H), 5,06 (s a, 1H), 4,78 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,14 (s a, 2H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,92-1,72 (m, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H).
744		689	634,2	2,20/B	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15-10,04 (m, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 2H), 8,42 (s a, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,75 (s a, 2H), 5,30 (s a, 1H), 5,09-4,97 (m, 1H), 4,92-4,74 (m, 1H), 4,52 (s a, 1H), 4,28 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,80-3,67 (m, 1H), 3,52-3,36 (m, 2H), 2,58 (s a, 3H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,77 (s a, 2H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H).

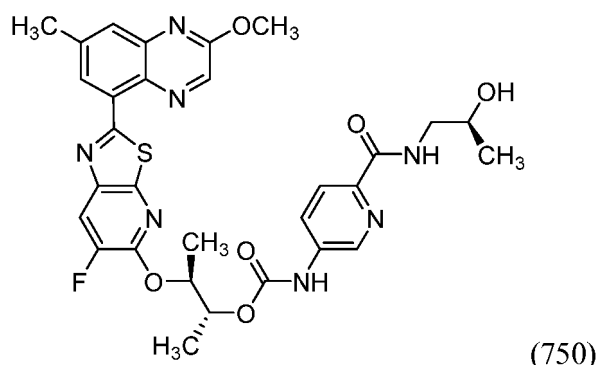
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
745		689	634,2	2,20/B	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15-10,04 (m, 1H), 8,56 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 8,42 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,75 (s a, 2H), 5,30 (s a, 1H), 5,09-4,97 (m, 1H), 4,92-4,74 (m, 1H), 4,52 (s a, 1H), 4,28 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,80-3,67 (m, 1H), 3,52-3,36 (m, 2H), 2,58 (s a, 3H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,77 (s a, 2H), 1,43 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
746		689	648,2	2,19/B	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,11 (s a, 1H), 8,63-8,53 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,31 (s a, 1H), 4,87-4,75 (m, 2H), 4,61-4,48 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (s a, 1H), 3,72 (s a, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,79 (s a, 1H), 1,67 (s a, 1H), 1,43 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,40-1,24 (m, 2H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
747		689	622,1	1,17/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,16 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,41-8,34 (m, 2H), 8,03 (s a, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,89 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 11,7; 5,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,75 (s a, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,10-0,99 (m, 3H).
748		689	622,2	1,17/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,17 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,43-8,33 (m, 2H), 8,03 (s a, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,88 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 11,3; 5,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,77 (s a, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,30 (s a, 1H), 3,13 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
749		690	565,1	1,10/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,95 (s a, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,19-8,01 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (s a, 1H), 5,35-5,26 (m, 1H), 4,84 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,59-4,48 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 750 (6-(((S)-2-hidroxipropil)carbamoyl)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiázolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo



A una suspensión del Ejemplo 715 (0,030 g, 0,051 mmol) en THF (0,506 ml) se le añadió (S)-1-aminopropan-2-ol (0,114 g, 1,519 mmol) seguido de cloruro de magnesio (0,047 g, 0,510 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 35 al 100 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 750 (0,0129 g, 0,020 mmol, rendimiento del 40,1 % ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s a, 1H), 8,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,31 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 7,99 (s a, 1H), 7,89 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,77 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,38-2,96 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,08-0,98 (m, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,23 min): MS (ESI) m/z: 636,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLOS 751 A 761

Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos para el Ejemplo 741 y los ejemplos anteriores.

N.º de Ej.	Estructura	éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
751		712	650,2	2,37/B	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,23-10,17 (m, 1H), 8,90 (s a, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37-8,30 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 5,78 (dd, J = 6,6; 2,3 Hz, 1H), 5,22-5,08 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,30-3,14 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 10,4 Hz, 6H).

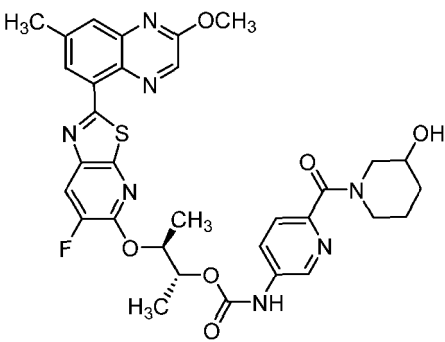
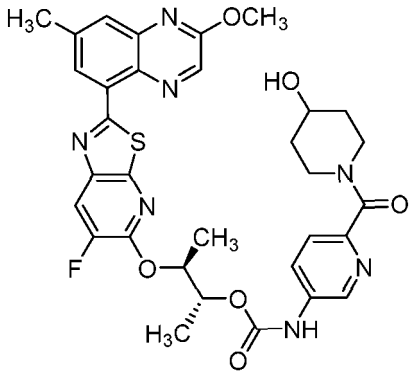
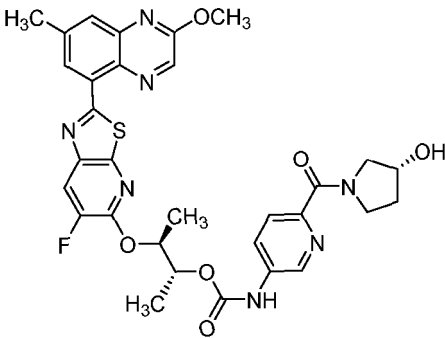
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
752		712	637,2	1,14/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,16 (s a, 1H), 8,87 (s a, 2H), 8,47 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,78 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
753		712	637,2	1,14/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,16 (s a, 1H), 8,87 (s a, 2H), 8,47 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,78 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
754		715	578,2	1,23/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,42 (s a, 1H), 5,69 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 5,20-5,11 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
755		712	579,0	1,14/H	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,27 (s a, 1H), 8,92 (s a, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (s a, 1H), 5,73 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
756		715	678,2	2,56/B	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,01 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59-8,53 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 8,05-7,93 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 5,67 (s a, 1H), 5,17 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,36-4,15 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,75 (s a, 2H), 3,66-3,31 (m, 3H), 3,33-2,97 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
757		715	648,2	2,41/B	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,99-9,88 (m, 1H), 8,52-8,48 (m, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,38-8,28 (m, 2H), 8,12-7,87 (m, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,81-5,65 (m, 1H), 5,14 (s a, 1H), 5,05-4,92 (m, 1H), 4,24 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,58 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 3,51-3,32 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,93-1,65 (m, 2H), 1,45 (s a, 3H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

(continuación)

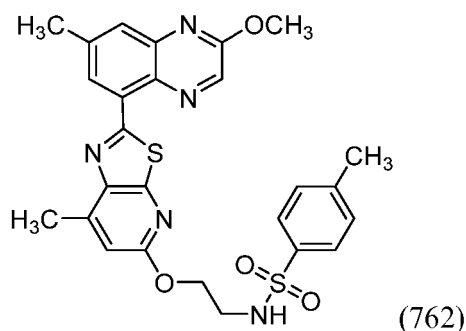
N.º de Ej.	Estructura	éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
758		715	662,2	2,47/B	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,96 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 8,54 (s a, 2H), 8,41 (s a, 1H), 8,32 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,67 (s a, 2H), 5,18-5,09 (m, 2H), 4,90 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,84 (s a, 1H), 3,47 (s a, 1H), 3,14 (s a, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,82-2,64 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
759		715	662,0	2,97/B	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,95 (s a, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,04-7,90 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (s a, 1H), 5,67 (s a, 1H), 5,15 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,74-3,55 (m, 4H), 3,24-2,95 (m, 2H), 2,57 (s a, 3H), 1,78 (s a, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,27 (s a, 1H).
760		715	648,0	2,98/B	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,99-9,88 (m, 1H), 8,52-8,48 (m, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,38-8,28 (m, 2H), 8,12-7,87 (m, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,81-5,65 (m, 1H), 5,14 (s a, 1H), 5,05-4,92 (m, 1H), 4,24 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,58 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 3,51-3,32 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,93-1,65 (m, 2H), 1,45 (s a, 3H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	éster	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
761		712	676,0	3,43/B	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s a, 1H), 8,51 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,76 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,14 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,36 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,83-1,62 (m, 8H), 1,45 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 762
bencenosulfonamida

N-(2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)-4-metil-

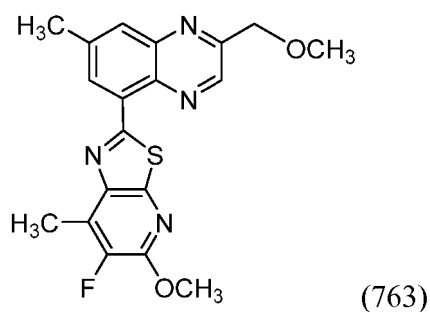


5

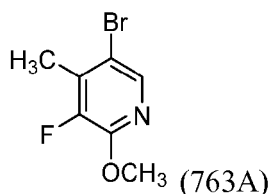
A una solución del Intermedio 662D (15 mg, 0,039 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DIEA (0,069 ml, 0,393 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (9,00 mg, 0,047 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con 0,2 ml de MeOH. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 65 al 100 % en 22 minutos) para producir el Ejemplo 762 (7,52 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 35,7 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,89 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,31 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,21 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,23 min): MS (ESI) m/z: 536,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

15

EJEMPLO 763 6-fluoro-5-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina

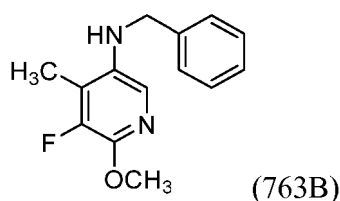


20 Intermedio 763A: 5-bromo-3-fluoro-2-metoxi-4-metilpiridina



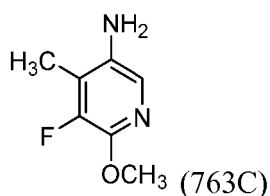
Se disolvió 3-fluoro-2-metoxi-4-metilpiridina (0,500 g, 3,54 mmol) en AcOH (17,71 ml). A continuación, se añadieron bromo (0,219 ml, 4,25 mmol) y acetato sódico (0,581 g, 7,09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se interrumpió cuidadosamente con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N, agua, y después salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 763A (0,450 g, 2,045 mmol, rendimiento del 57,7 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: Método H, TR = 1,02 min, MS (ESI) m/z: 220,1 (M+H)⁺.

10 Intermedio 763B: N-bencil-5-fluoro-6-metoxi-4-metilpiridin-3-amina



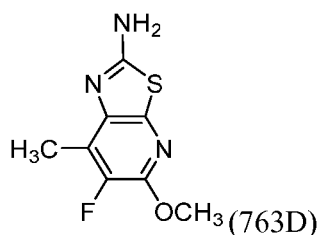
Se añadieron Intermedio 763A (0,450 g, 2,045 mmol), yoduro de cobre (I) (0,078 g, 0,409 mmol), carbonato potásico (0,424 g, 3,07 mmol), y L-prolina (0,094 g, 0,818 mmol). La mezcla de reacción se puso al vacío y se cargó de nuevo con argón. Los sólidos se disolvieron en DMSO (20,45 ml) y se agitaron durante 5 min. A la reacción se le añadió bencilamina (0,268 ml, 2,454 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. 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. Se purificó sobre ISCO usando una columna de 40 g con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio 763B (0,123 g, 0,499 mmol, rendimiento del 24,42 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,27 (m, 6H), 4,33 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 2,12 (d, J = 2,2 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,99 min, MS (ESI) m/z: 247,2 (M+H)⁺.

25 Intermedio 763C: 5-fluoro-6-metoxi-4-metilpiridin-3-amina



El Intermedio 763B (0,150 g, 0,609 mmol) se disolvió en MeOH (6,09 ml) y se añadió paladio sobre carbono (0,130 g, 0,122 mmol). La mezcla de reacción se puso al vacío y se recargó tres veces con argón. La mezcla de reacción se puso al vacío y se recargó tres veces con hidrógeno (1,228 mg, 0,609 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir el Intermedio 763C (0,074 g, 0,474 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,33 (s, 1H), 2,13 (d, J = 2,0 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,55 min, MS (ESI) m/z: 157,0 (M+H)⁺.

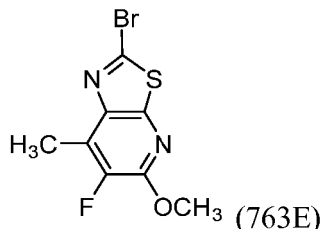
35 Intermedio 763D: 6-fluoro-5-metoxi-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina



40 Se disolvió tiocianato potásico (0,046 g, 0,474 mmol) en ácido acético (1,137 ml) y se enfrió a 0 °C. El Intermedio 763C (0,074 g, 0,474 mmol) se disolvió en ácido acético (0,379 ml) y se añadió gota a gota. Se disolvió bromo (0,049 ml,

0,948 mmol) en ácido acético (0,379 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua y se neutralizó con NaOH 1 N. La solución acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 763D (0,099 g, 0,464 mmol, rendimiento del 98 %). LC-MS: Método H, TR = 0,71 min, MS (ESI) m/z: MS (ESI) m/z: 214,1 (M+H)⁺.

Intermedio 763E: 2-bromo-6-fluoro-5-metoxi-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina

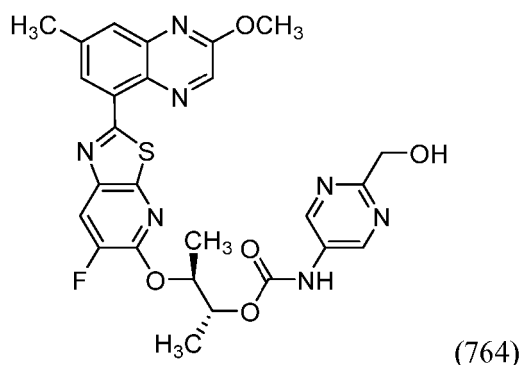


Se disolvieron bromuro de cobre (II) (0,178 g, 0,797 mmol) y nitrito de t-butilo (0,095 ml, 0,797 mmol) en MeCN (1,876 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 763D (0,100 g, 0,469 mmol) se disolvió en MeCN (2,81 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó sobre ISCO usando una columna de 12 g con un gradiente al 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir el Intermedio 763E (0,098 g, 0,354 mmol, rendimiento del 75 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (s, 1H), 2,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H). LC-MS: método H, TR = 1,13 min, MS (ESI) m/z: MS (ESI) m/z: 277,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 763:

El Intermedio I-2 (0,017 g, 0,054 mmol) y el Intermedio 763E (0,015 g, 0,054 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,65 mg, 3,25 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. A continuación, Se añadió Na₂CO₃, 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 un microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 60 al 100 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 763 (0,0008 g, 1,831 μmol, rendimiento del 3,38 %): LC-MS: método H, TR = 1,30 min, MS (ESI) m/z: 385,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 88 %.

EJEMPLO 764 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo

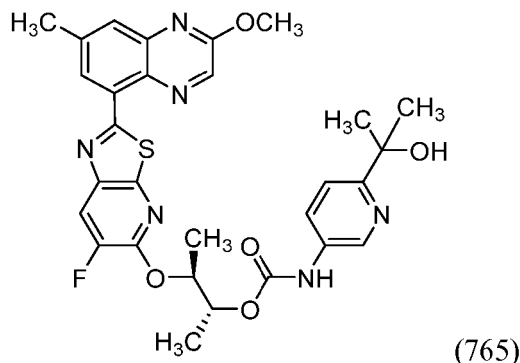


El Ejemplo 712 (50 mg, 0,084 mmol) se solvató en THF (1 ml) y se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno) (0,253 ml, 0,253 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió con 1 ml de una solución 1 M de HCl a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó descongelar a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl saturado antes de que se secase sobre MgSO₄ y se filtró sobre una capa de gel de SiO₂. El filtrado se concentró y se sometió de nuevo a condiciones de reacción idénticas. La mezcla de reacción se diluyó con sal de Rochelle sat. y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc x 3 y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Ejemplo 764 (24,2 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 49,8 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91-8,84 (m, 2H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,01 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,85-7,74 (m, 1H), 6,69-6,53 (m, 1H), 5,75 (dd, J = 6,5; 2,5 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,50 (t, J = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: método H, TR = 1,23 min; MS (ESI) m/z: 566,2

(M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 95 %.

EJEMPLO 765 (6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)thiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo

5

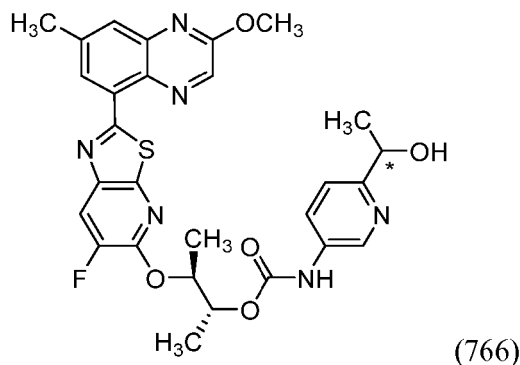


Una solución del Ejemplo 715 (0,045 g, 0,076 mmol) en THF (1 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,101 ml, 0,304 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Se purificó por ISCO usando una columna de 24 g eluyendo con EtOAc al 0-70 % en DCM para producir el Ejemplo 765 (0,015 g, 0,025 mmol, rendimiento del 33,3 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,59 (s a, 1H), 5,66 (s a, 1H), 5,23 (dd, J = 6,5; 3,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,25 (s, 6H). LC-MS: método H, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z: 593,2 (M+H)⁺.

La metil cetona (6-acetilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)thiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo también se aisló de la reacción como Intermedio 765A (0,020 g, 0,035 mmol rendimiento del 35 %), que se usó a continuación. LC-MS: método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z: 577,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

EJEMPLO 766 (6-(1-hidroxiethyl)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)thiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo

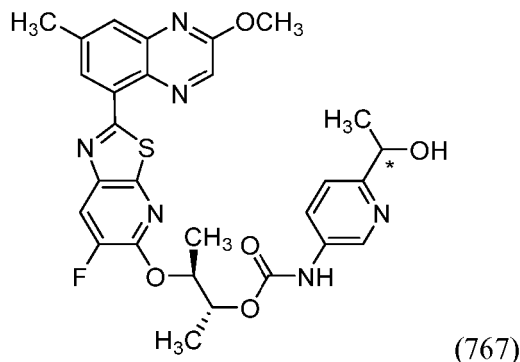
25



El Intermedio 765A (0,020 g, 0,035 mmol) se disolvió en THF (0,347 ml) y se enfrió a -78 °C. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió DIBAL-H en tolueno (0,087 ml, 0,087 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de sal de Rochelle. La mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. 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 concentró, se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 60 al 100 % en 15 minutos, después un tiempo de parada de 6 minutos) para producir el producto racémico. La reacción se purificó adicionalmente con EtOH al 35 %/CO₂ al 65 % en una ejecución de 15 min, Lux Cellulose-4 5u, 21 x 250 mm, columna de 5 micrómetros, caudal 45 ml/min, 150 Bar, 40 °C y la detección UV se ajustó a 220 nm para producir el Ejemplo 766 (3,3 mg, 5,48 μmol, rendimiento del 15,78 %) como el primer isómero en eluir: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,37 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 5,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,56-3,48 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z: 579,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

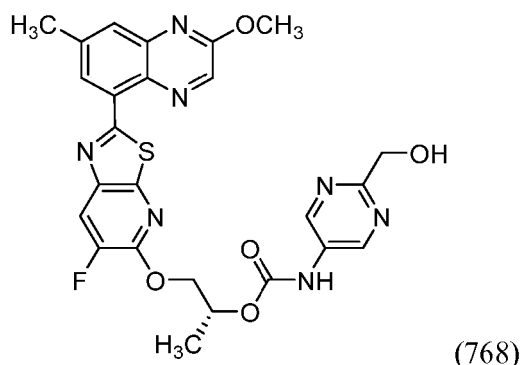
EJEMPLO 767 (6-(1-hidroxiethyl)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)thiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo

il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo



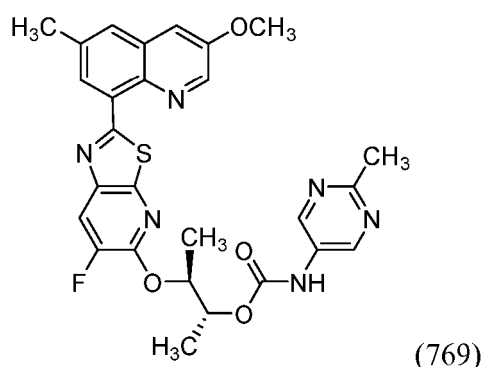
- 5 El Intermedio 765A (0,020 g, 0,035 mmol) se disolvió en THF (0,347 ml) y se enfrió a -78 °C. A la reacción enfriada se le añadió DIBAL-H en tolueno (0,087 ml, 0,087 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió una solución sat. de sal de Rochelle. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. 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 concentró, se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 60 al 100 % en 15 minutos, después un tiempo de parada de 6 minutos) para producir el producto racémico. La reacción se purificó adicionalmente como antes con EtOH al 35 %/CO₂ al 65 % en una ejecución de 15 min, Lux Cellulose-4 5u, 21 x 250 mm, columna de 5 micrómetros, caudal 45 ml/min, 150 Bar, 40 °C y la detección UV se ajustó a 220 nm para producir el Ejemplo 767 (2,9 mg, 4,66 μmol, rendimiento del 13,4 %) como el segundo isómero en eluir: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80-9,64 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,37 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,43-7,35 (m, 1H), 5,69-5,60 (m, 1H), 5,22-5,10 (m, 1H), 4,64 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,55 (s, 4H), 2,61 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z: 579,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

- 20 EJEMPLO 768 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo



- 25 El Ejemplo 689 (50 mg, 0,086 mmol) se solvató en THF (1 ml) y se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno) (0,259 ml, 0,259 mmol) y se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió con 1 ml de una solución 1 M de HCl a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó descongelar a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl saturado antes de que se secara sobre MgSO₄ y se filtró sobre una capa de gel de SiO₂ para eliminar los aluminatos. El filtrado se concentró y se sometió de nuevo a condiciones de reacción idénticas. La mezcla de reacción se diluyó con sal de Rochelle sat. y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc x 3 y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La reacción se purificó sobre ISCO usando una columna de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Ejemplo 768 (19,60 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 39,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,03 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,44 (dt, J = 6,3; 3,0 Hz, 1H), 4,89-4,78 (m, 3H), 4,57 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,50 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 552,1 (M+H)⁺. LCMS: método H, TR = 1,12 min, MS (ESI) m/z: 552,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 95 %.

- 40 EJEMPLO 769 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo



El Intermedio I-121 (15 mg, 0,047 mmol), El Intermedio I-135 (21,26 mg, 0,052 mmol) y PdCl₂(dppf) (2,061 mg, 2,82 μmol) se disolvieron en dioxano (469 μl) y Na₂CO₃ (211 μl, 0,422 mmol) y se calentaron a 100 °C en un baño de aceite durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 25 al 100 % en 15 minutos) para producir el Ejemplo 769 (7,2, 12,65 mmol, rendimiento del 2,70E+04 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s a, 1H), 8,77 (s a, 1H), 8,68 (s a, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (s a, 1H), 5,73 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,42, MS (ESI) m/z: 569,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: 100 %

EJEMPLOS 770 A 775

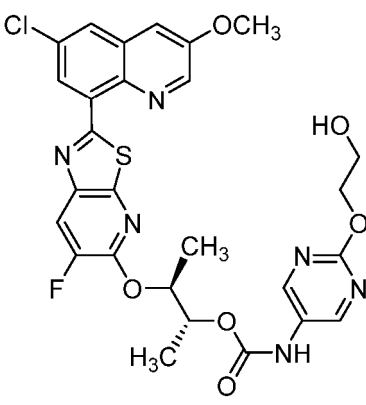
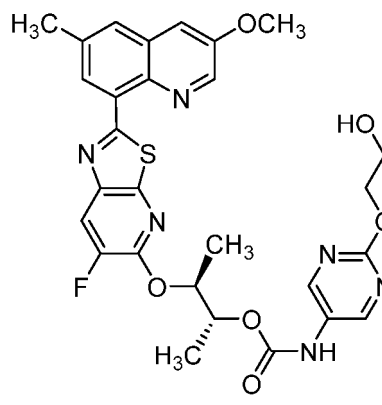
Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos para el Ejemplo 769 y los ejemplos anteriores. En caso necesario, la eliminación de los grupos protectores de sililo se realizó por tratamiento del compuesto protegido con una solución de MeOH al 90 %, agua al 9,9 % y TFA al 0,1 % o solución de MeOH/HCl (20/1) para proporcionar el compuesto deseado.

N.º de Ej.	Estructura	Ácido borónico	Cloruro	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
770		I-121	I-139	555,1	1,40	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,03-9,92 (m, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,73 (s a, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (s a, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,84 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,7; 6,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,50-2,50 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

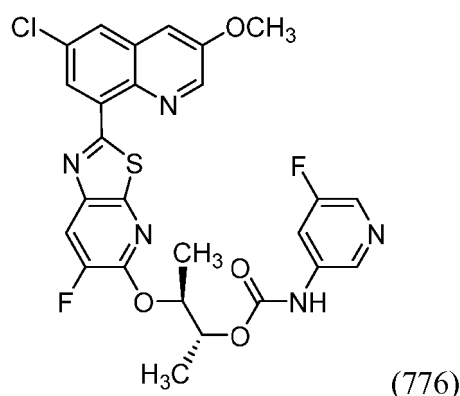
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Ácido borónico	Cloruro	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
771		I-124	I-139	535,2	1,03	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (s a, 2H), 8,58 (s a, 1H), 8,47-8,38 (m, 1H), 7,89 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,21-6,97 (m, 2H), 5,28 (s a, 1H), 4,84 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,62-4,50 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,48-1,40 (m, 3H).
772		I-136	I-130	552,2	1,09	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (s a, 1H), 8,66 (s a, 2H), 8,41 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93-7,82 (m, 3H), 5,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,48 (s a, 3H), 1,33 (s a, 6H).
773		I-140	I-130	564,3	0,92	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,96 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,75 (s a, 2H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 2H), 5,22-5,05 (m, 1H), 4,81 (s a, 2H), 4,00 (s a, 3H), 2,55 (s a, 5H), 1,40 (s a, 6H).

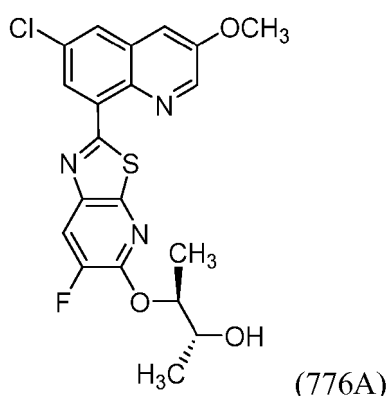
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Ácido borónico	Cloruro	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
774		I-121	I-137	615,1	1,18	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,66 (s a, 1H), 8,76 (s a, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 6,6; 2,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 6,4; 2,1 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,22-4,10 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
775		I-124	I-137	595,0	1,08	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71-9,54 (m, 1H), 8,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56-8,46 (m, 3H), 8,33 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 5,63 (dd, J = 6,6; 2,3 Hz, 1H), 5,14-4,99 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,19-4,03 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EJEMPLO 776 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo



Intermedio 776A: (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ol

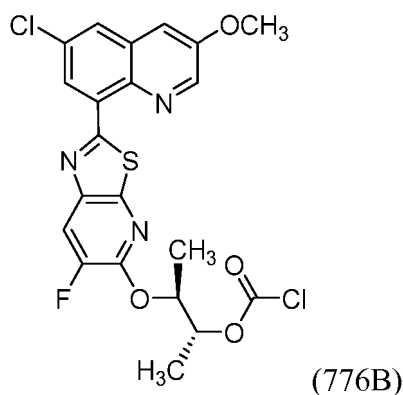


5

El Intermedio I-121 (75 mg, 0,235 mmol), El Intermedio I-133 (64,7 mg, 0,235 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (10,30 mg, 0,014 mmol) se disolvieron en dioxano (2347 μl) y Na_2CO_3 (1056 μl , 2,112 mmol) y se calentaron a 100 °C en un baño de aceite durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó sobre ISCO usando EtOAc al 0-100 % en DCM sobre una columna de 24 g para producir el Intermedio 776A (0,054 g, 0,124 mmol, rendimiento del 53,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (dd, J = 16,2, 2,5 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,48-5,35 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,56-2,47 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z : 433,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

Intermedio 776B: carbonocloridato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo



20

A una solución del Intermedio 776A (0,054 g, 0,124 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,439 ml, 0,622 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó completamente para dar el Intermedio 776B (0,062 g, 0,112 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,39 min MS (ESI) m/z : 495,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

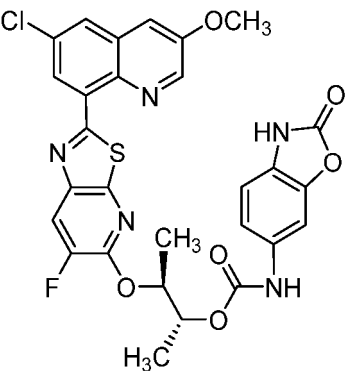
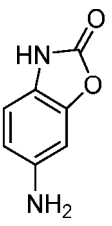
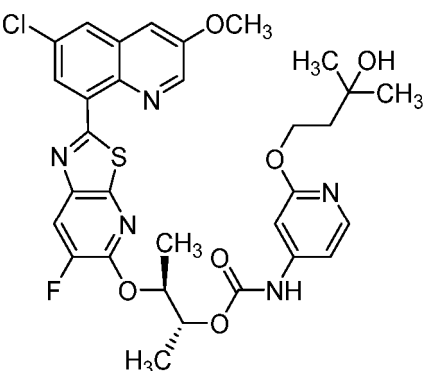
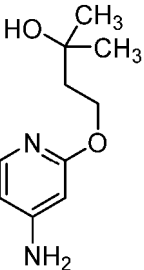
25

Ejemplo 776:

5-Fluoropiridin-3-amina (3,39 mg, 0,030 mmol) y piridina (0,016 ml, 0,201 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml). A esta solución se le añadió el Intermedio 776B (0,010 g, 0,020 mmol) en forma de solución en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 25 al 100 % en 15 minutos) para producir el Ejemplo 776 (0,0072 g, 0,013 mmol, rendimiento del 62,5 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,07 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,44-8,37 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 5,71 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,28 min, MS (ESI) m/z : 572,0 (M+H) $^+$. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLOS 777 A 791

Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos para el Ejemplo 776 y los ejemplos anteriores. En caso necesario, la eliminación de los grupos protectores de sililo se realizó por tratamiento del compuesto protegido con una solución de MeOH al 90 %, agua al 9,9 % y TFA al 0,1 % o solución de MeOH/HCl (20/1) para proporcionar el compuesto deseado.

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] $^+$ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
777			610,0	1,50	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,39 (s, 1H), 9,53 (s a, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,37 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,09 (s a, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
778			656,0	1,08	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94-7,84 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,76 (s a, 1H), 5,77-5,64 (m, 1H), 5,23-5,09 (m, 1H), 4,19 (dt, J = 19,8; 7,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,10 (s, 6H).

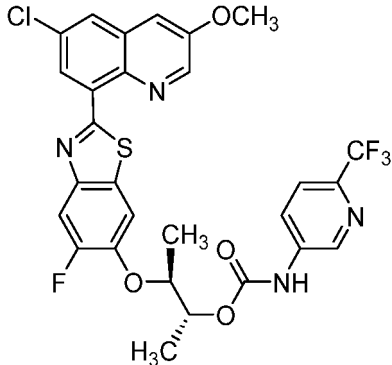
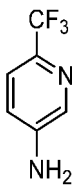
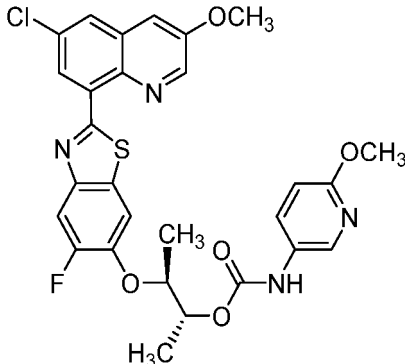
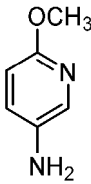
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
779			614,1	1,06	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,49 (s a, 1H), 8,79 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 6,72 (s a, 1H), 5,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,18-4,06 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,65 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,36 (s a, 1H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
780			614,1	1,06	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,70 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,14 (dc, J = 19,5; 5,5 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,61 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,39 (s, 1H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
781			598,1	1,06	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,74 (s a, 1H), 8,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,42 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 5,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,66 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,38 (s a, 1H), 2,77 (c, J = 6,1 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
782			570,9	1,25	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,21-10,16 (m, 1H), 8,87 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,20 (s a, 2H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,82 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,49-1,34 (m, 6H).

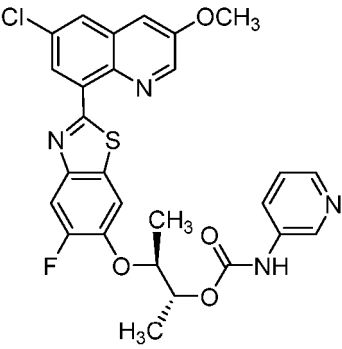
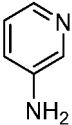
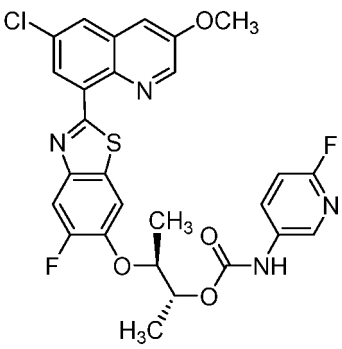
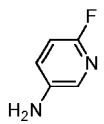
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
783			622,9	1,31	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,83 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 5,15 (dd, <i>J</i> = 6,6; 2,3 Hz, 1H), 4,84 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,42 (dd, <i>J</i> = 6,0, 3,8 Hz, 6H).
784			582,9	1,26	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,65-9,57 (m, 1H), 8,85 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 5,09 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 4,80 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,39 (dd, <i>J</i> = 9,9, 6,6 Hz, 6H).

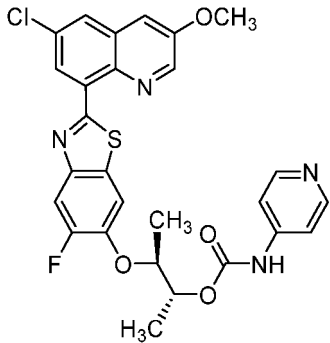
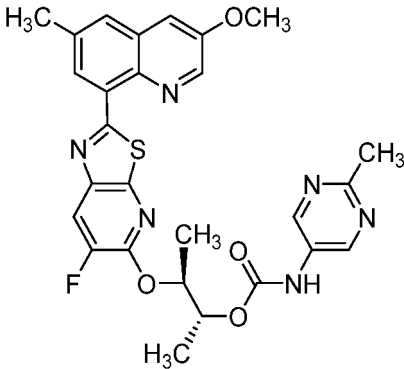
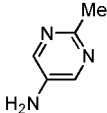
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
785			583,0	1,05	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,91 (s a, 1H), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99-7,91 (m, 3H), 7,55 (s a, 1H), 5,12 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,41 (t, J = 6,6 Hz, 6H).
786			577,9	1,25	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,28 (s a, 1H), 8,87-8,81 (m, 2H), 8,60 (s, 2H), 8,25 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,42 (d, J = 4,9 Hz, 6H).
787			582,8	1,02	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (s a, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,63 (s a, 1H), 5,10 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,3 Hz, 6H).

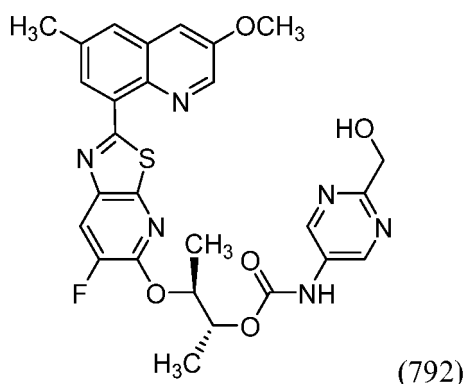
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
788			552,9	1,02	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,91 (s a, 1H), 8,86 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2; 4,6 Hz, 1H), 5,22-5,08 (m, 1H), 4,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,41 (t, J = 6,7 Hz, 6H).
789			571,0	1,27	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,01-9,90 (m, 1H), 8,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (s a, 1H), 8,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,41 (t, J = 6,4 Hz, 6H).

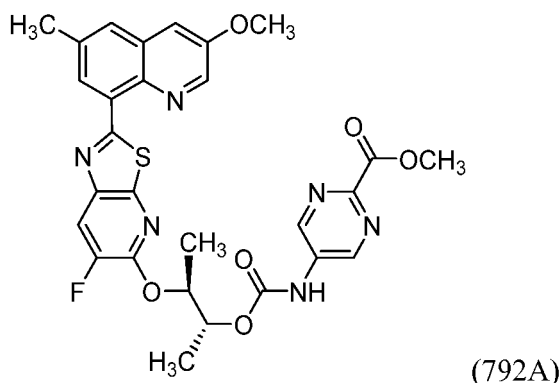
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
790			552,9	1,02	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,48-1,36 (m, 6H).
791			549,2	1,06	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,34 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 7,61-7,33 (m, 1H), 7,18-6,88 (m, 1H), 5,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 792 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)tiázolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo



Intermedio 792A: 5-((((2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)tiázolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo

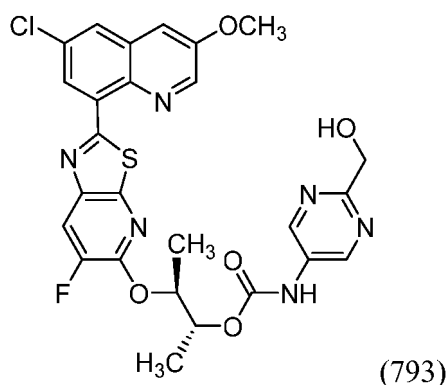


El Intermedio I-124 (6,56 mg, 0,022 mmol), el Intermedio I-141 (10 mg, 0,022 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,963 mg, 1,316 μmol) se disolvieron en dioxano (219 μl) y se añadió Na_2CO_3 acuoso 3 M (99 μl , 0,197 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La reacción material se disolvió en DCM y se filtró. Se purificó sobre ISCO usando EtOAc al 0-100 % en DCM sobre una columna de 4 g para producir el Intermedio 792A (7,5 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 57,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z: 593,1 (M+H)⁺.

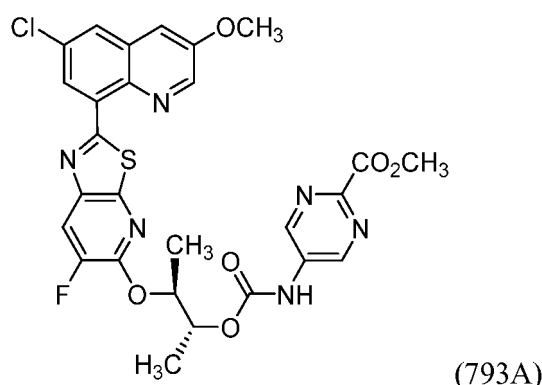
Ejemplo 792:

El Intermedio 792A (7,5 mg, 0,013 mmol) se disolvió en THF (127 μl) y se añadió en una porción borohidruro de litio (0,276 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. El residuo se disolvió en THF y se burbujó aire a través de la reacción hasta que el disolvente se evaporó. El material de reacción se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 45 al 90 % en 15 minutos) para producir el Ejemplo 792 (1,7 mg, 2,95 μmol , rendimiento del 23,32 %): ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s a, 1H), 8,80 (s a, 2H), 8,74 (s a, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,41 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 5,70 (s a, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,49 (s a, 2H), 4,00 (s a, 3H), 3,84-3,34 (m, 1H), 2,61 (s a, 3H), 1,54-1,34 (m, 6H). LC-MS: método H, TR = 1,28 min, MS (ESI) m/z: 565,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

EJEMPLO 793 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo



Intermedio 793A: 5-((((2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo

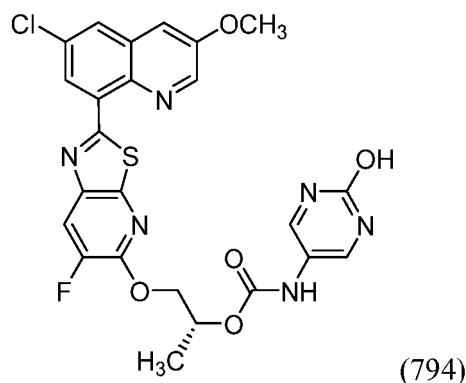


El Intermedio I-121 (7,01 mg, 0,022 mmol), el Intermedio I-141 (10 mg, 0,022 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,963 mg, 1,316 μmol) se disolvieron en dioxano (219 μl) y se añadió Na_2CO_3 acuoso 3 M (99 μl , 0,197 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La reacción material se disolvió en DCM y se filtró. Se purificó sobre ISCO usando EtOAc al 0-100 % en DCM sobre una columna de 4 g para producir el Intermedio 793A (5,9 mg, 0,0096 mmol, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z: 613,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

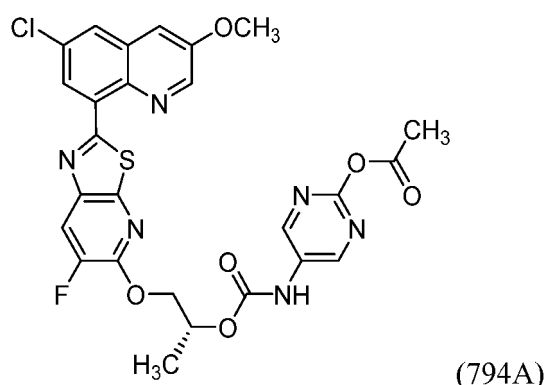
Ejemplo 793:

El Intermedio 793A (5,9 mg, 0,009 mmol) se disolvió en THF (127 μl) y se añadió en una porción borohidruro de litio (0,276 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. El residuo se disolvió en THF y se burbujeó aire a través de la reacción hasta que el disolvente se evaporó. El material de reacción se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 45 al 90 % en 15 minutos) para producir el Ejemplo 793 (1,1 mg, 1,79 μmol , rendimiento del 19 %): ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,94 (s a, 1H), 8,91-8,71 (m, 2H), 8,58 (s a, 1H), 8,45 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 5,71 (s a, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,48 (s a, 2H), 4,00 (s a, 3H), 3,43-3,28 (m, 1H), 1,52-1,36 (m, 6H). LC-MS: método H, TR = 0,95 min, MS (ESI) m/z: 585,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 95 %.

EJEMPLO 794 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo



Intermedio 794A: 5-((((1-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de (R)-metilo

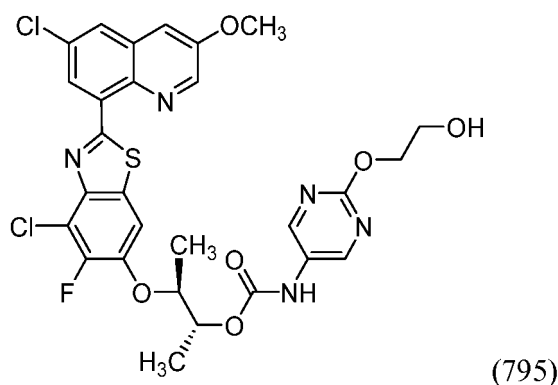


El Intermedio I-121 (7,23 mg, 0,022 mmol), El Intermedio I-142 (10 mg, 0,022 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,963 mg, 1,316 μmol) se disolvieron en dioxano (219 μl) y se añadió Na_2CO_3 acuoso 3 M (99 μl , 0,197 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material se disolvió en DCM y se filtró. Se purificó sobre ISCO usando EtOAc al 0-100 % en DCM sobre una columna de 4 g para producir el Intermedio 792A (4,5 mg, 0,0075 mmol, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z: 599,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 794:

El Intermedio 794A (4,5 mg, 0,008 mmol) se disolvió en THF (127 μl) y se añadió en una porción borohidruro de litio (0,276 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. El residuo se disolvió en THF y se burbujeó aire a través de la mezcla de reacción hasta que el disolvente se evaporó. La mezcla se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 45 al 90 % en 15 minutos) para producir el Ejemplo 794 (0,8 mg, 1,33 μmol , rendimiento del 18 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,08 (s a, 1H), 8,84 (d, J = 18,0 Hz, 3H), 8,59 (s a, 1H), 8,48 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,96 (s a, 1H), 5,30 (s a, 1H), 4,84 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,51 (s a, 2H), 4,01 (s a, 3H), 3,41-3,23 (m, 1H), 1,43 (s a, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,96 min, MS (ESI) m/z: 571,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 95 %.

EJEMPLO 795 (2-(2-hidroxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



El Intermedio I-97 (10,83 mg, 0,035 mmol) y piridina (0,019 ml, 0,236 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml). A esta solución se le añadió el Intermedio I-143 (0,0125 g, 0,024 mmol) en forma de solución en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en 2 ml de una solución 1:1 de THF:MeOH y se añadió CSA (5,48 mg, 0,024 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió TEA (0,033 ml, 0,236 mmol) para inactivar el CSA y la mezcla de reacción se concentró y se disolvió en 2 ml de DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 50 al 100 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 795 (0,0075 g, 0,012 mmol, rendimiento del 49,0 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,80 (s a, 1H), 8,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (s a, 3H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 5,11 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,23 (s a, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,68 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,34 (s a, 1H), 1,41 (dd, J = 15,3, 6,1 Hz, 6H). LC-MS: método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z: 647,9 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

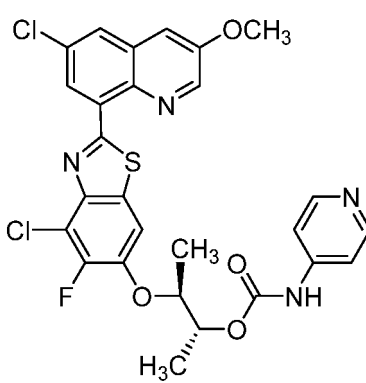
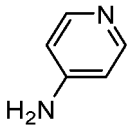
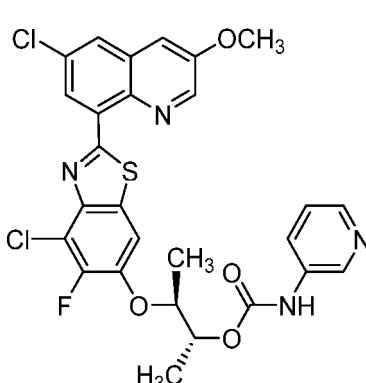
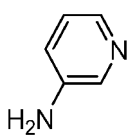
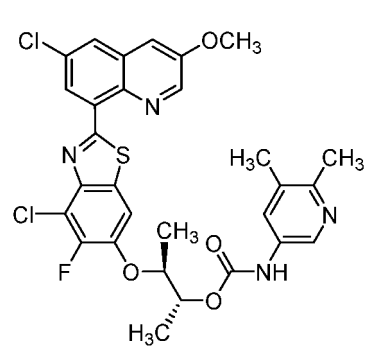
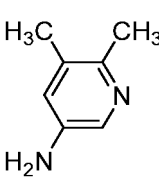
EJEMPLOS 796 A 804

Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos para el

Ejemplo 795 y los ejemplos anteriores.

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
796			663,9	1,26	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s a, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,63-8,54 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 5,11 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,36 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,41 (dd, J = 15,6, 6,1 Hz, 6H), 1,11 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
797			605,1	1,33	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,94 (s a, 1H), 8,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,30-8,24 (m, 1H), 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 6,4; 2,4 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,42 (dd, J = 16,2, 6,4 Hz, 6H).

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
798			588,8	1,10	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 8,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,22 (dd, J = 6,7; 2,4 Hz, 1H), 4,95-4,77 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 6H).
799			588,8	1,11	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,91 (s a, 1H), 8,83 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23-8,17 (m, 2H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 8,1; 4,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 6,4; 2,7 Hz, 1H), 4,92-4,77 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,42 (dd, J = 15,3, 6,4 Hz, 6H).
800			616,8	1,12	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,15 (s a, 1H), 8,83 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97-7,85 (m, 2H), 5,14 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,42 (dd, J = 14,2, 6,6 Hz, 6H).

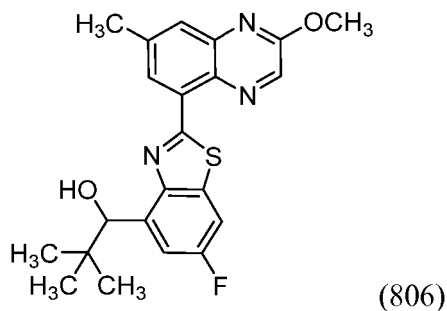
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
801			618,8	1,33	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,60 (s, a, 1H), 8,82 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 2H), 8,04 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,76 (s, a, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,10 (dd, <i>J</i> = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,83 (dd, <i>J</i> = 6,4; 2,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H).
802			613,8	1,32	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,27 (s, a, 1H), 8,81 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 2H), 8,62-8,56 (m, 2H), 8,25 (s, a, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,15 (dd, <i>J</i> = 6,6; 2,3 Hz, 1H), 4,88 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,43 (dd, <i>J</i> = 12,2, 6,4 Hz, 6H).

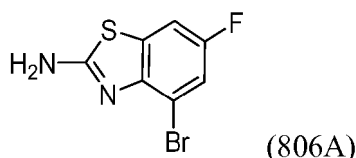
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	Amina	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min) Método H	RMN
803			618,9	1,13	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (s a, 1H), 8,76 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 5,09 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,89-4,68 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
804			605,1	1,32	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,18 (s a, 1H), 8,79 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 6,6, 2,6 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,42 (dd, J = 14,2, 6,6 Hz, 6H).

EJEMPLO 806 1-(6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

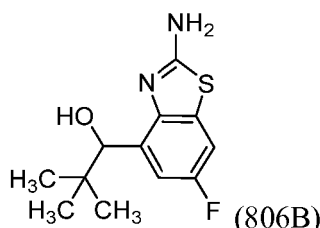


5 Intermedio 806A: 4-bromo-6-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina



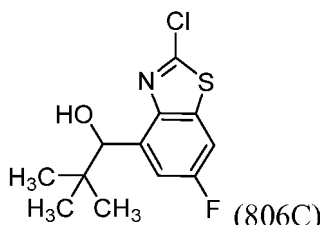
Se disolvió 2-bromo-4-fluoroanilina (0,54 g, 2,84 mmol) en MeCN (14,21 ml). A la mezcla de reacción se le añadió tiocianato de amonio (0,324 g, 4,26 mmol) seguido de tribromuro de benciltrimetilamonio (1,108 g, 2,84 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y los sólidos se recogieron por filtración por succión y se lavaron con agua para producir el Intermedio 806A (0,700 g, 2,84 mmol, 100 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOH₄) δ 7,41 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H). LC-MS: método H, TR = 0,81 min, MS (ESI) m/z: 247/249 (M+H)⁺.

10 Intermedio 806B: 1-(2-amino-6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



El Intermedio 806A (50 mg, 0,202 mmol) se disolvió en THF (2024 µl). Se añadió NaH (8,90 mg, 0,223 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió BuLi (106 µl, 0,243 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. Se añadió pivalaldehído (17,43 mg, 0,202 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 806B (0,064 g, 0,151 mmol, rendimiento del 75 %). Se usó sin purificación adicional en forma de una mezcla pura al 60 %. LC-MS: método H, TR = 0,56 min, MS (ESI) m/z: 255,2 (M+H)⁺.

Intermedio 806C: 1-(2-cloro-6-fluorobenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

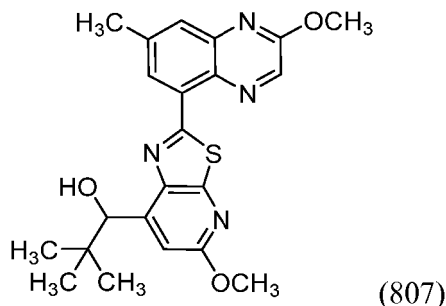


Se disolvieron cloruro de cobre (II) (0,058 g, 0,434 mmol) y nitrito de t-butilo (0,052 ml, 0,434 mmol) en MeCN (1,022 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 806B (0,065 g, 0,256 mmol) se disolvió en MeCN (1,533 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó sobre ISCO usando una columna de 12 g con un gradiente al 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir el Intermedio 806C (0,008 g, 0,029 mmol, rendimiento del 11,43 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z: 274,1 (M+H)⁺.

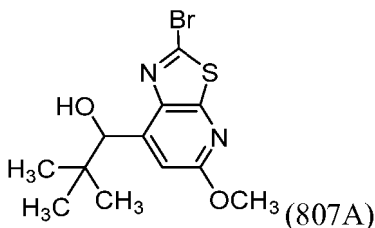
Ejemplo 806:

El Intermedio I-9 (8,77 mg, 0,029 mmol) y el Intermedio 806C (0,008 g, 0,029 mmol) se disolvieron en DMF (0,292 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,432 mg, 1,753 µmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃ 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 filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 20 al 100 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 806 (0,0032 g, 0,007 mmol, rendimiento del 24 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,32 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,46 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,95 (s, 9H). LC-MS: método H, TR = 1,39 min, MS (ESI) m/z: 412,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 92 %.

EJEMPLO 807 1-(5-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiázolo[5,4-b]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

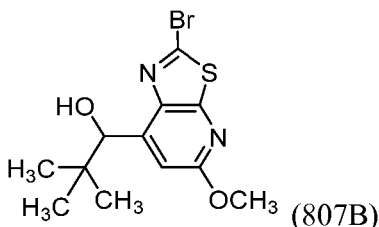


5 Intermedio 807A: 2-bromo-7-(dibromometil)-5-metoxitiázolo[5,4-b]piridina



10 El Intermedio I-16 (0,250 g, 0,965 mmol) se disolvió en CCl₄ (3 ml) y se añadió NBS (0,859 g, 4,82 mmol) seguido de AIBN (0,048 g, 0,289 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y 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 el Intermedio 807A (0,125 g, 0,300 mmol, 31 %) que se usó sin purificación. LC-MS: método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) m/z: 416,9 (M+H)⁺.

15 Intermedio 807B: 1-(2-bromo-5-metoxitiázolo[5,4-b]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

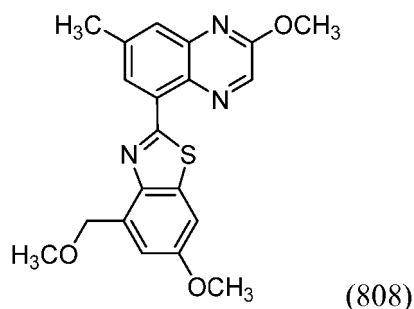


20 El Intermedio 807A (0,125 g, 0,458 mmol) se disolvió en THF (4,58 ml) y se añadió cloruro de *t*-butilmagnesio (0,267 g, 2,288 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 807B (0,034 g, 0,103 mmol, rendimiento del 22,43 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,72 (s, 1H), 4,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H). LC-MS: método H, TR = 1,18 min, MS (ESI) m/z: 331,0 (M+H)⁺.

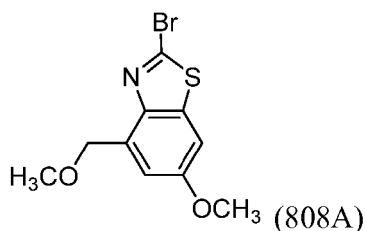
Ejemplo 807:

30 El Intermedio I-9 (0,034 g, 0,115 mmol) y el Intermedio 806B (0,038 g, 0,115 mmol) se disolvieron en DMF (1,147 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5,62 mg, 6,88 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃ 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 filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 60 al 100 % en 17 minutos) para producir el Ejemplo 807 (13,7 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 27,8 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,53 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). LC-MS: método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) m/z: 425,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 99 %.

40 EJEMPLO 808 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(metoximetil)benzo[d]tiázolo



Intermedio 808A: 2-bromo-6-metoxi-4-(metoximetil)benzo[d]tiazol

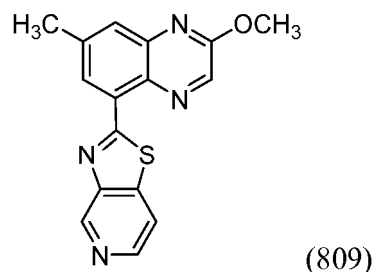


El Intermedio I-20D (0,100 g, 0,365 mmol) se disolvió en THF (3,65 ml) y se añadió hidruro sódico (0,022 g, 0,547 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 min y se añadió Mel (0,034 ml, 0,547 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó sobre ISCO usando una columna de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio 808A (0,037 g, 0,129 mmol, rendimiento del 35,5 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,53 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,28 min, MS (ESI) m/z: 287,9 (M+H)⁺.

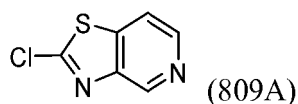
Ejemplo 808:

El Intermedio I-9 (10 mg, 0,033 mmol) y el Intermedio 808A (8,12 mg, 0,033 mmol) se disolvieron en DMF (0,333 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,632 mg, 1,999 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃, 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 filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 70 al 100 % en 25 minutos) para producir el Ejemplo 808 (0,0046 g, 0,012 mmol, rendimiento del 36 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,31 min, MS (ESI) m/z: 382,12 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLO 809 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[4,5-c]piridina



Intermedio 809A: 2-clorotiazolo[4,5-c]piridina



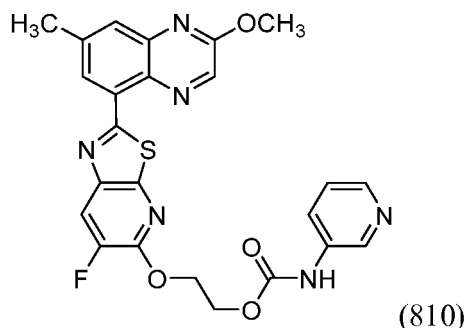
Se disolvieron cloruro de cobre (II) (0,445 g, 3,31 mmol) y nitrito de t-butilo (0,669 ml, 5,62 mmol) en MeCN (13,23 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. Se disolvió tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina (0,500 g, 3,31 mmol) en MeCN

(19,84 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó sobre ISCO usando una columna de 40 g con un gradiente al 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir el Intermedio 809A (0,125 g, 0,733 mmol, rendimiento del 22,15 %). LC-MS: método H, TR = 0,51 min, MS (ESI) m/z: 170,9 (M+H)⁺.

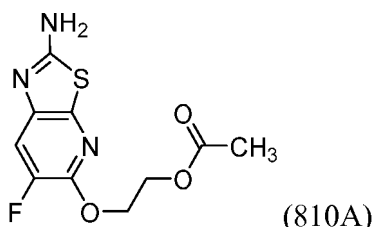
Ejemplo 809:

El Intermedio I-9 (17,59 mg, 0,059 mmol) y el Intermedio 809A (10 mg, 0,059 mmol) se disolvieron en DMF (0,586 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,87 mg, 3,52 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃, 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 filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 20 al 25 % en 25 minutos) para producir el Ejemplo 809 (1,3 mg, 4,22 μmol, rendimiento del 7,19 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,41 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,86 min, MS (ESI) m/z: 309,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLO 810 piridin-3-ilcarbamato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo

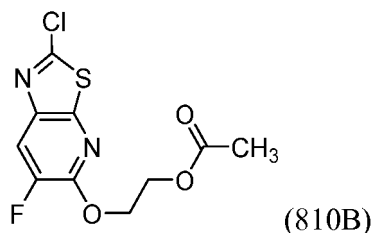


Intermedio 810A: acetato de 2-((2-amino-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo



El Intermedio I-131A (1,394 g, 4,02 mmol) se disolvió en DMF (40,2 ml) y se añadió CS₂CO₃ (7,85 g, 24,10 mmol) seguido de acetato de 2-bromoetilo (0,805 g, 4,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se dejó en agitación durante 12 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 el Intermedio 810A (0,540 g, 1,991 mmol, rendimiento del 49,6 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,16 (s a, 2H), 4,64-4,57 (m, 2H), 4,50-4,42 (m, 2H), 2,09 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,69 min, MS (ESI) m/z: 272,1 (M+H)⁺.

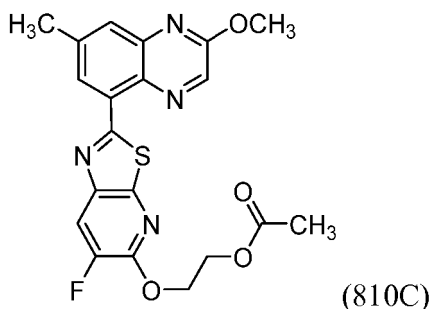
Intermedio 810B: acetato de 2-((2-cloro-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo



Se disolvieron cloruro de cobre (II) (0,455 g, 3,38 mmol) y nitrito de t-butilo (0,403 ml, 3,38 mmol) en MeCN (7,96 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 810A (0,540 g, 1,991 mmol) se disolvió en MeCN (11,94 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N, se lavó con

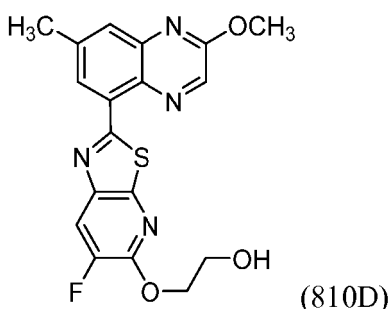
NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó sobre ISCO usando una columna de 12 g con un gradiente al 0-100 % de EtOAc en hexanos para producir el Intermedio 810B (0,306 g, 1,053 mmol, rendimiento del 52,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,71-4,64 (m, 2H), 4,52-4,45 (m, 2H), 2,10 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,01 min, MS (ESI) *m/z*: 291,0 (M+H)⁺.

Intermedio 810C: acetato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)thiazolo[5,4-b] piridin-5-il)oxi)etilo



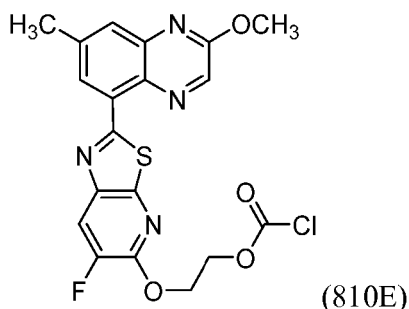
El Intermedio I-9 (20,65 mg, 0,069 mmol) y el Intermedio 810B (20 mg, 0,069 mmol) se disolvieron en DMF (0,688 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,37 mg, 4,13 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃, solución acuosa 3 M (0,100 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. Se purificó sobre ISCO usando una columna de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en DCM para producir el Intermedio 810C (0,039 g, 0,055 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,28 min, MS (ESI) *m/z*: 428,9 (M+H)⁺.

Intermedio 810D: 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)thiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etanol



A una suspensión del Intermedio 810C (0,039 g, 0,091 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (0,333 ml) se le añadió NaOH (0,273 ml, 0,273 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc y HCl 1 N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró para producir el Intermedio 810D (0,050 g, 0,129 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 1,14 min, MS (ESI) *m/z*: 386,9 (M+H)⁺.

Intermedio 810E: carbonocloridato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)thiazolo[5,4-b] piridin-5-il)oxi)etilo



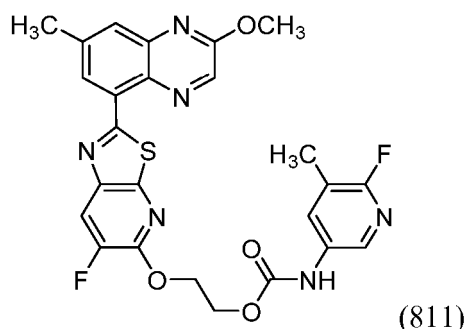
A una solución del Intermedio 810D (0,050 g, 0,129 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,456 ml, 0,647 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. El disolvente se eliminó completamente para producir el Intermedio 810E (0,058 g, 0,129 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

El material se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación. *LC-MS*: método H, TR = 1,30 min, MS (ESI) m/z: 448,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 810:

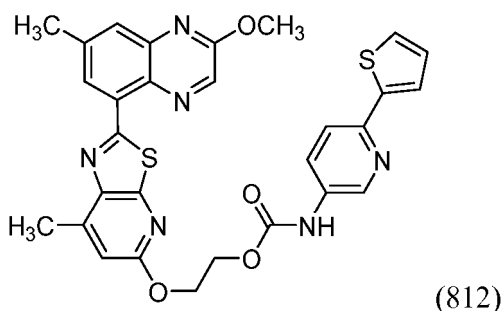
Se disolvieron piridin-3-amina (0,012 g, 0,129 mmol) y piridina (0,105 ml, 1,292 mmol) en DCM (2 ml). Se añadió el Intermedio 810E (0,058 g, 0,129 mmol) en forma de solución en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó en ISCO usando EtOAc al 0-100 % en hexanos sobre una columna de 12 g. La mezcla de reacción se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método D, B del 35 al 75 % en 25 minutos, tiempo de parada de 4 min a 75 %) para producir el Ejemplo 810 (0,0052 g, 10,06 µmol, rendimiento del 7,79 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,88 (s a, 2H), 7,33 (s a, 1H), 4,79 (s a, 2H), 4,57 (s a, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,64 (s a, 3H). *LC-MS*: método H, TR = 0,98 min, MS (ESI) m/z: 507,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 98 %.

EJEMPLO 811 (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo

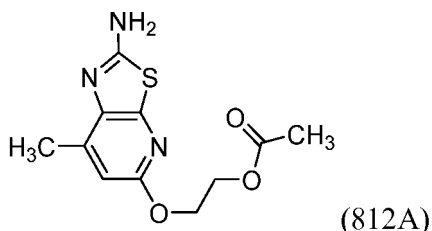


A una solución del Intermedio 810E (7,5 mg, 0,017 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 6-fluoro-5-metilpiridin-3-amina (7,38 mg, 0,058 mmol) seguido de DIPEA (0,029 ml, 0,167 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con 0,2 ml de MeOH. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMF y se filtró. La reacción se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 50 al 100 % en 20 minutos, tiempo de parada de 5 min a 100 %) para producir el Ejemplo 811 (0,0052 g, 9,37 µmol, rendimiento del 56,1 %): *LC-MS*: método H, TR = 1,22 min, MS (ESI) m/z: 539,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

EJEMPLO 812 (6-(tiofen-2-il)piridin-3-il)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo



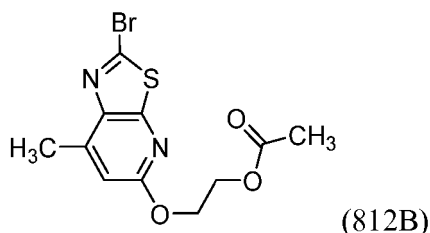
Intermedio 812A: acetato de 2-((2-amino-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo



Se disolvió acetato de 2-((2-amino-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo (0,050 g, 0,146 mmol) en DMF. Se

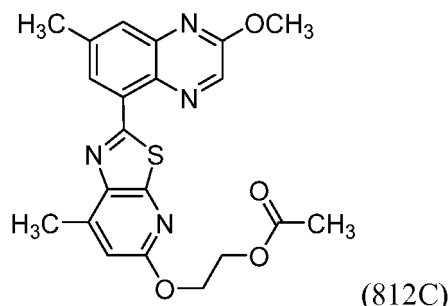
añadieron acetato de 2-bromometilo (0,058 g, 0,350 mmol) y CS_2CO_3 (0,237 g, 0,729 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó sobre ISCO usando una columna de 24 g con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio 812A (0,044 g, 0,165 mmol, rendimiento del 56,5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,53-6,53 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,52-4,48 (m, 2H), 4,44-4,39 (m, 2H), 2,49 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 2,09 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,72 min, MS (ESI) m/z : 268,2 (M+H) $^+$.

Intermedio 812B: acetato de 2-((2-bromo-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo



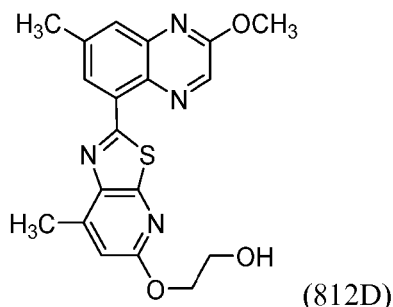
Se disolvieron bromuro de cobre (II) (0,063 g, 0,280 mmol) y nitrito de t-butilo (0,033 ml, 0,280 mmol) en MeCN (0,658 ml) y se dejaron en agitación durante 10 minutos. El Intermedio 812A (0,044 g, 0,165 mmol) se disolvió en MeCN (0,988 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 812B (0,046 g, 0,139 mmol, rendimiento del 84 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,69 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 2H), 4,44-4,41 (m, 2H), 2,63 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 2,09 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,07 min, MS (ESI) m/z : 331,0 (M+H) $^+$.

Intermedio 812C: acetato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b] piridin-5-il)oxi)etilo



El Intermedio I-9 (0,042 g, 0,140 mmol) y el Intermedio 812B (0,046 g, 0,140 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (6,86 mg, 8,40 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na_2CO_3 , 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 reacción se purificó sobre ISCO usando una columna de 24 g con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Intermedio 812C (0,021 g, 0,049 mmol, rendimiento del 35,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,63 (dd, $J = 5,8; 3,6$ Hz, 2H), 4,51-4,43 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,34 min, MS (ESI) m/z : 425,1 (M+H) $^+$.

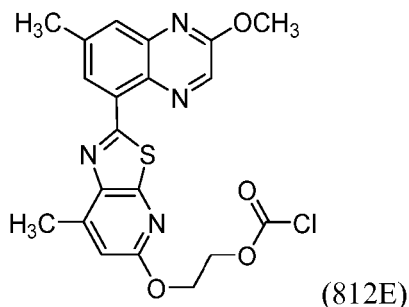
Intermedio 812D: 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b] piridin-5-il)oxi)etanol



A una suspensión del Intermedio 812C (0,143 g, 0,337 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió NaOH (1,011

ml, 1,011 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc y HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró para producir el Intermedio 812D (0,120 g, 0,314 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,48-4,45 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,94-3,90 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,15 min, MS (ESI) m/z: 383,9 (M+H)⁺.

Intermedio 812E: carbonocloridato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b] piridin-5-il)oxi)etilo

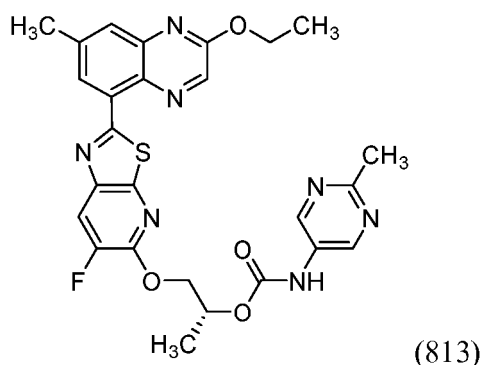


A una solución del Intermedio 812D (0,025 g, 0,065 mmol) en THF (3 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,231 ml, 0,327 mmol) y la mezcla se agitó a durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el Intermedio 812E (0,030 g, 0,067 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: método H, TR = 1,35 min, MS (ESI) m/z: 444,7 (M+H)⁺.

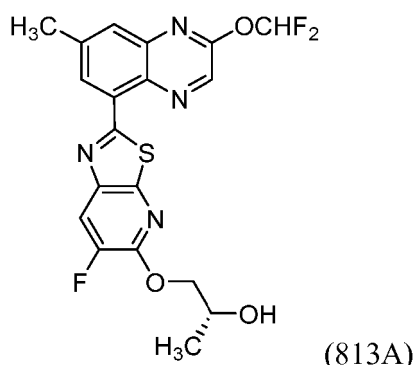
Ejemplo 812:

A una solución del Intermedio 812E (20 mg, 0,045 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 6-(tiofen-2-il)piridin-3-amina (14,81 mg, 0,157 mmol) seguido de DIEA (0,079 ml, 0,450 mmol). La mezcla se agitó a durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 55 % al 100 % en 20 minutos) para producir el Ejemplo 812 (0,0057 g, 5,61 μmol, rendimiento del 12,48 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,66 (s a, 2H), 4,52 (s a, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,21 min, MS (ESI) m/z: 585,5 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 97 %.

EJEMPLO 813 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo

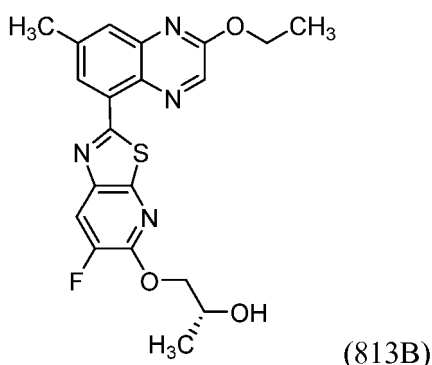


Intermedio 813A: (R)-1-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo



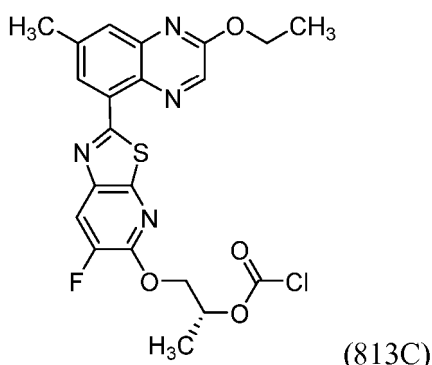
El Intermedio I-1 (0,483 g, 1,903 mmol) y el Intermedio I-131 (0,500 g, 1,903 mmol) se disolvieron en DMF (19,03 ml). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,093 g, 0,114 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na_2CO_3 , 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 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 aceite de color pardo. Se purificó por ISCO usando un gradiente al 0-70 % de EtOAc en hexanos sobre una columna de 120 g durante 15 min para producir el Intermedio 813A (0,591 g, 1,354 mmol, rendimiento del 71,1 %): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 1,8; 1,0$ Hz, 1H), 7,83-7,53 (m, 1H), 4,58 (dd, $J = 10,7; 2,8$ Hz, 1H), 4,47-4,37 (m, 1H), 4,34 (s a, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,24 min, MS (ESI) m/z: 437,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 813B: (R)-1-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ol



El Intermedio 813A (0,035 g, 0,080 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se añadió etóxido sódico (0,040 ml, 0,080 mmol, 2 M en EtOH). La mezcla de reacción se dejó en agitación 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 el Intermedio 813B (0,030 g, 0,058 mmol, rendimiento del 80 %). Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 1,30 min, MS (ESI) m/z: 415,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 813C: carbonocloridato de (R)-1-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo



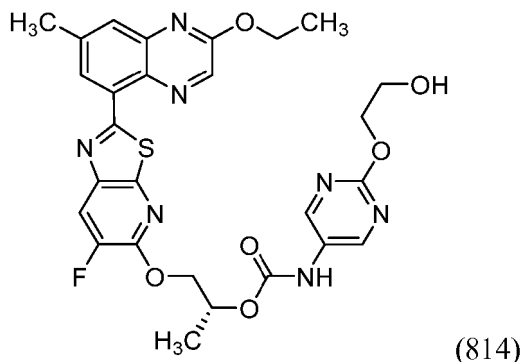
A una solución del Intermedio 813B (0,030 g, 0,058 mmol) en THF (3 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno

(0,511 ml, 0,724 mmol) y la mezcla se agitó a durante 12 horas. El disolvente se eliminó completamente y la muestra se almacenó al vacío durante una noche para producir el Intermedio 813C (0,035 g, 0,066 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: método H, TR = 1,42 min, MS (ESI) m/z: 477,1 (M+H)⁺.

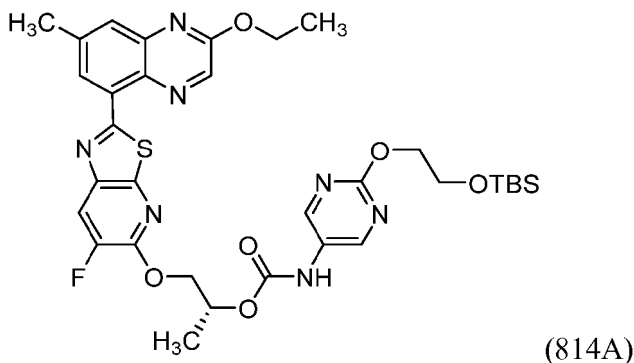
5 Ejemplo 813:

2-Metilpirimidin-5-amina (13,73 mg, 0,126 mmol) y piridina (0,068 ml, 0,839 mmol) se disolvieron en DCM (3 ml). Se añadió el Intermedio 813C (40 mg, 0,084 mmol) en forma de solución en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por ISCO usando una columna de 12 g con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en hexanos para producir el Ejemplo 813 (0,0203 g, 0,035 mmol, rendimiento del 41,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (s a, 2H), 8,55 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,55 (s a, 1H), 5,75 (dd, J = 6,5; 3,4 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 6,5; 3,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,52 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (d, J = 1,5 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z: 550,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 95 %.

EJEMPLO 814 (2-(2-hidroxi-etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo



Intermedio 814A: (2-(2-hidroxi-etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo

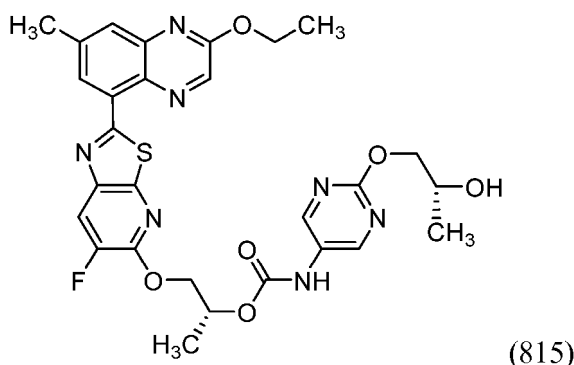


El Intermedio I-97 (16,95 mg, 0,063 mmol) y piridina (0,034 ml, 0,419 mmol) se disolvieron en DCM (3 ml). Se añadió el Intermedio 813C (20 mg, 0,042 mmol) en forma de solución en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 1,56 min, MS (ESI) m/z: 710,3 (M+H)⁺.

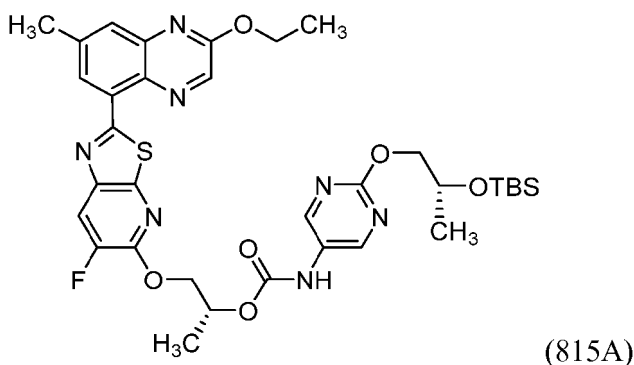
Ejemplo 814:

El Intermedio 814A (0,009 g, 0,013 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se añadieron 2 ml de MeOH al 90 %, agua al 10 % y TFA al 0,1 %. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 50 % al 100 % en 19 minutos, tiempo de parada de 6 min) para producir el Ejemplo 814 (7,7 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 100 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81-9,74 (m, 1H), 8,61-8,52 (m, 3H), 8,41 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,67 (s a, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,80 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,48 (c, J = 6,8 Hz, 5H), 4,20 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,45-1,38 (m, 6H). LC-MS: método H, TR = 1,20 min, MS (ESI) m/z: 596,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLO 815 (2-((R)-2-hidroxipropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo



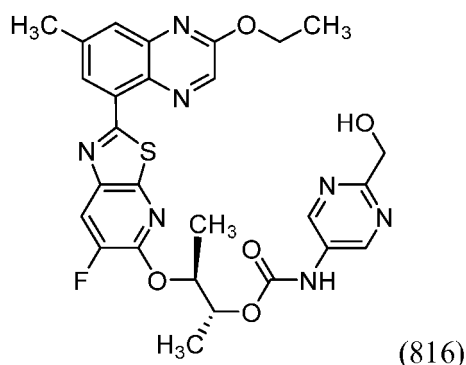
5 Intermedio 815A: (2-((R)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo



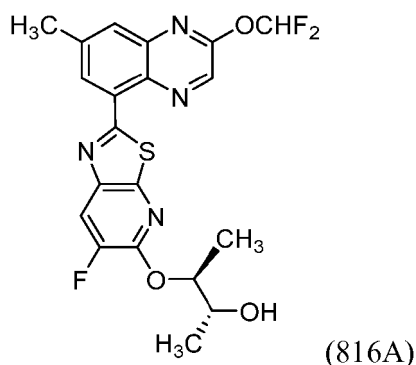
- 10 El Intermedio I-103 (0,020 g, 0,069 mmol) y piridina (0,051 ml, 0,629 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml). Se añadió el Intermedio 813C (0,030 g, 0,063 mmol) en forma de una solución en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida se purificó en ISCO usando una columna de 24 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 15 min para producir el Intermedio 815A (28,3 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 62,1 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,08-9,05 (m, 2H), 8,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,87-5,73 (m, 1H), 5,28 (dd, *J* = 6,6; 2,9 Hz, 1H), 4,68-4,54 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,54-1,48 (m, 9H). LC-MS: método H, TR = 1,58 min, MS (ESI) *m/z*: 724,0 (M+H)⁺.
- 15

Ejemplo 815:

- 20 El Intermedio 815A (0,0283 g, 0,039 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y EtOH (1 ml). A la solución se le añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml, 110 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 50 % al 100 % en 20 minutos, tiempo de parada de 10 min) para producir el Ejemplo 815 (0,0145 g, 0,024 mmol, rendimiento del 60,8 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,86-9,73 (m, 1H), 8,62-8,53 (m, 3H), 8,44 (s a, 1H), 8,36 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,69 (s a, 1H), 5,26 (s a, 2H), 4,83 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,50 (c, *J* = 7,0 Hz, 4H), 4,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,93 (s a, 1H), 3,52-3,46 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,47-1,40 (m, 6H). LC-MS: método H, TR = 1,23 min, MS (ESI) *m/z*: 610,1 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.
- 25
- 30 EJEMPLO 816 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo



5 Intermedio 816A: (2R,3S)-3-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ol

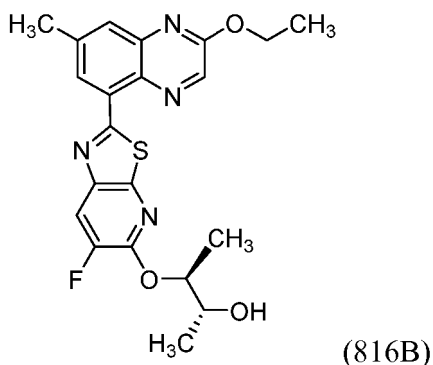


10 El Intermedio I-1 (0,075 g, 0,285 mmol) y el Intermedio I-133 (0,082 g, 0,285 mmol) se disolvieron en DMF (2,95 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,012 g, 0,018 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃, solución acuosa 3 M (0,100 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 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 aceite de color pardo.

15 Se purificó por ISCO usando un gradiente al 0-100 % de EtOAc en hexanos sobre una columna de 24 g durante 15 min para producir el Intermedio 816A (0,050 g, 0,111 mmol, rendimiento del 37,6 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,03 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,89-7,49 (m, 2H), 5,41 (dd, J = 6,5; 3,0 Hz, 1H), 4,26-4,08 (m, 1H), 2,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z: 451,1 (M+H)⁺.

20

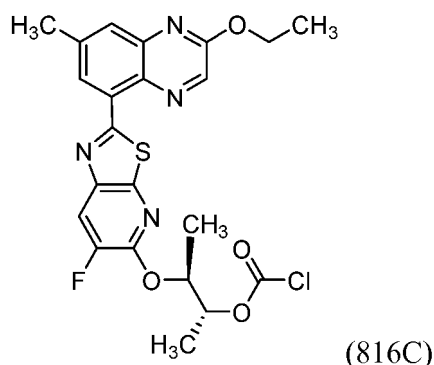
Intermedio 816B: (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ol



25 El Intermedio 816A (0,100 g, 0,222 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se añadió etóxido sódico (0,111 ml, 0,222 mmol, 2 M en EtOH). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 816B (0,090 g, 0,210 mmol, rendimiento del 95 %). Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: método H, TR = 1,25 min, MS (ESI) m/z: 429,1 (M+H)⁺.

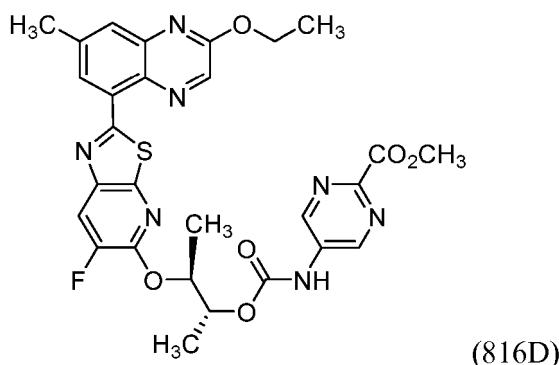
30

Intermedio 816C: carbonocloridato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo



A una solución del Intermedio 816B (0,025 g, 0,058 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,206 ml, 0,292 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó completamente y la muestra se almacenó al vacío durante una noche para producir el Intermedio 816C (0,029 g, 0,053 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método H, TR = 1,43 min, MS (ESI) m/z: 490,0 (M+H)⁺.

Intermedio 816D: 5-((((2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo



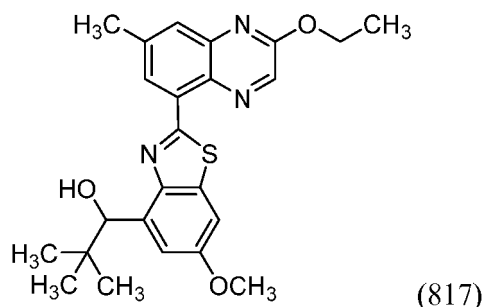
5-Aminopirimidin-2-carboxilato de metilo (10,29 mg, 0,067 mmol) y piridina (0,049 ml, 0,611 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml). Se añadió el Intermedio 816C (0,030 g, 0,061 mmol) en forma de una solución en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó en ISCO usando una columna de 24 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % durante 15 min para producir el Intermedio 816D (24,6 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 66,3 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 8,44 (s, 1H), 7,91 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 5,31 (s a, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 5H), 1,17 (s, 3H), 0,07-0,11 (m, 6H). LC-MS: método H, TR = 1,27 min, MS (ESI) m/z: 608,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 816:

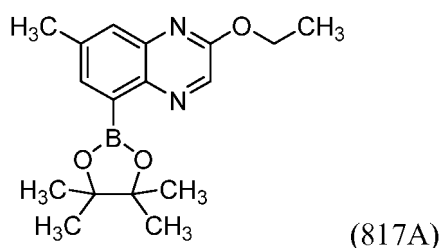
El Intermedio 816D (39 mg, 0,064 mmol) se solvató en THF (1 ml) y se enfrió a -78 °C. A la mezcla enfriada se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno) (0,193 ml, 0,193 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con 1 ml de una solución 1 M de HCl a -78 °C. El lodo espeso de color naranja resultante se dejó descongelar a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 30 min hasta que la solución se volvió fluida y de color amarillo brillante. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl saturado antes de que se secase sobre sulfato sódico y se filtró sobre una capa de gel de SiO₂ para eliminar los aluminatos. El filtrado se concentró y se sometió de nuevo a condiciones de reacción idénticas a las descritas anteriormente. Esta segunda mezcla de reacción se inactivó con sal de Rochelle saturada y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo 3 veces con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material en bruto se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 50 % al 100 % en 22 minutos, tiempo de parada de 5 min) para producir el Ejemplo 816 (0,0078 g, 0,013 mmol, rendimiento del 20,97 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s a, 1H), 8,79 (s a, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,53 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,47-1,43 (m, 6H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: método H, TR = 0,98 min,

MS (ESI) m/z: 580,0 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 100 %.

EJEMPLO 817 1-(2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



5 Intermedio 817A: 2-etoxi-7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina

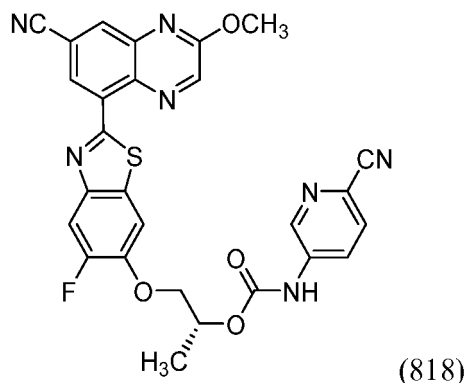


10 En un tubo cerrado herméticamente, El Intermedio 661F (290 mg, 1,086 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-Octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (551 mg, 2,171 mmol) y acetato potásico (213 mg, 2,171 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (5 ml). Después de desgasificar burbujeando argón durante 10 minutos, se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (44,3 mg, 0,054 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 60 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se cargó sobre celite y se purificó sobre ISCO (columna de 40 g, EtOAc al 0-50 %/Hexano en 18 minutos) para producir el Intermedio 817A (0,311 g, 0,990 mmol, rendimiento del 91 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,47 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,26 (s a, 3H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (s, 12H). LC-MS: método H, TR = 0,94 min, MS (ESI) m/z: 233,0 (M+H)⁺ (masa del ácido borónico).

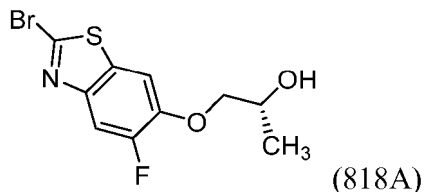
Ejemplo 817:

20 El Intermedio 817A (10 mg, 0,032 mmol) y el Intermedio 628A (9,10 mg, 0,032 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,560 mg, 1,910 μmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃, 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 filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 45 % al 80 % en 25 minutos, tiempo de parada de 7 min) para producir el Ejemplo 817 (4,5 mg, 9,87 μmol, rendimiento del 31,0 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,41 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,36 (s a, 1H), 4,53 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H). LC-MS: método H, TR = 1,39 min, MS (ESI) m/z: 438,2 (M+H)⁺. Método B de HPLC analítica: pureza del 96 %.

30 EJEMPLO 818 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo

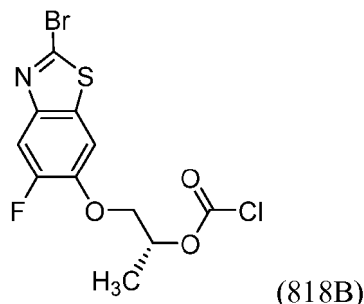


Intermedio 818A (R)-1-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ol



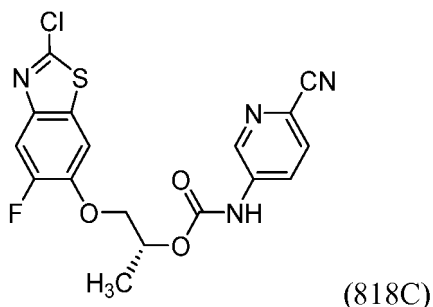
- 5 En un matraz cargado con una barra de agitación, el Intermedio I-60 (215 mg, 0,867 mmol) se suspendió en (R)-2-metiloxirano (1 ml, 0,867 mmol). Se añadió carbonato potásico (144 mg, 1,040 mmol), seguido de bromuro de tetrabutilamonio (335 mg, 1,040 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 60 °C durante 18 horas. Al día siguiente, la mezcla de reacción se diluyó con la adición de 20 ml de DCM y se añadió gel de sílice. El disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y la muestra se cargó en seco en ISCO (columna de gel de sílice de 24 g, EtOAc al 0-60 %/Hexano). La recolección de la fracción deseada y la eliminación del disolvente dieron el Intermedio 818A (245,4 mg, 0,802 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 4,96 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -133,79 (s, 1F); LC-MS: método E, TR = 0,85 min, MS (ESI) m/z: 306,0, 308,0 (M+H)⁺.

Intermedio 818B: carbonocloridato de (R)-1-((2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo



- 20 El Intermedio 818A (110 mg, 0,359 mmol) se disolvió en THF (5 ml) en atmósfera de N₂. Se añadió una solución de fosgeno (2,56 ml, 3,59 mmol, al 15 % en peso) en tolueno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y después el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se secó sobre HVAC durante 30 minutos. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: método E, TR = 1,08 min, MS (ESI) m/z: 365,0, 366,9 (M+H)⁺.

Intermedio 818C: (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo



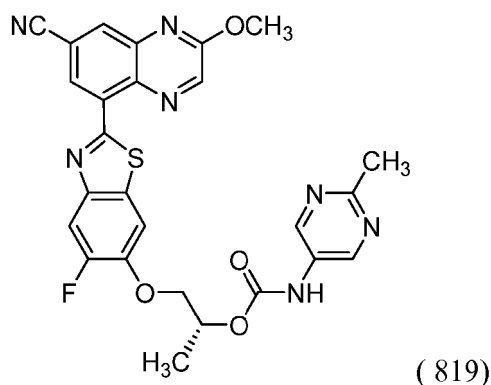
- 30 El Intermedio 818B (66 mg, 0,179 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se mezcló con 5-aminopicolonitrilo (85 mg, 0,716 mmol). Se añadió piridina anhidra (0,072 ml, 0,895 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó sobre columna ISCO (24 g de gel de sílice, EtOAc al 0-100 %/Hexano). Las fracciones deseadas se recogieron y la eliminación del disolvente dio el Intermedio 818C (59 mg, 0,145 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7; 2,5 Hz, 1H), 8,01-7,87 (m, 3H), 5,26 (td, J = 6,4; 3,1 Hz, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 11,0; 6,2 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -133,72 (s, 1F); LC-MS: método E, TR = 0,97 min, MS (ESI) m/z: 407,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 818:

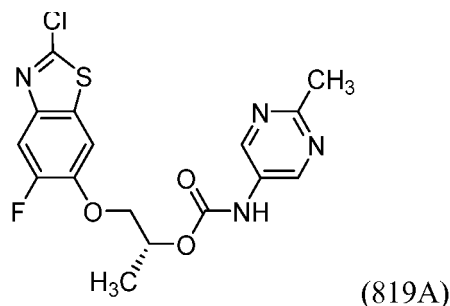
En un recipiente cargado con una barra de agitación, El Intermedio 818C (14 mg, 0,034 mmol) se mezcló con el Intermedio I-38 (12,7 mg, 0,041 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió PdCl₂(dppf)-DCM (2,81 mg, 3,44 µmol), seguido de Na₂CO₃ (0,5 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 30 minutos.

Después de enfriar a temperatura ambiente, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 ml x 2). Después, las fases orgánicas se combinaron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en DMF y se purificó por HPLC prep., Método B para proporcionar el Ejemplo 818 (3,8 mg, 0,007 mmol, rendimiento del 20 %) como el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03-7,90 (m, 3H), 5,29 (s a, 1H), 4,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 10,7; 5,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,35 (s, 1H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H); LC-MS: método L, TR = 2,26 min, MS (ESI) m/z: 556,15 (M+H)⁺.

EJEMPLO 819 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo



Intermedio 819A: (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo

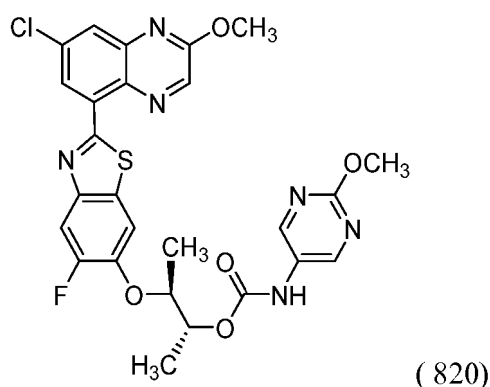


El Intermedio 819A se sintetizó por el método descrito en el Intermedio 818C, usando 2-metilpirimidin-5-amina en lugar de 5-aminopicolinonitrilo. LC-MS: método E, TR = 0,86 min, MS (ESI) m/z: 397,1 (M+H)⁺.

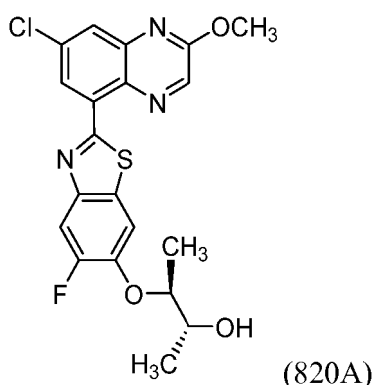
Ejemplo 819:

El Ejemplo 819 (2,2 mg, 0,004 mmol, rendimiento del 16 %) se preparó a partir del Intermedio 819A (9,0 mg, 0,023 mmol) por el método descrito para el Ejemplo 818. LC-MS: método L, TR = 2,03 min, MS (ESI) m/z: 546,10 (M+H)⁺.

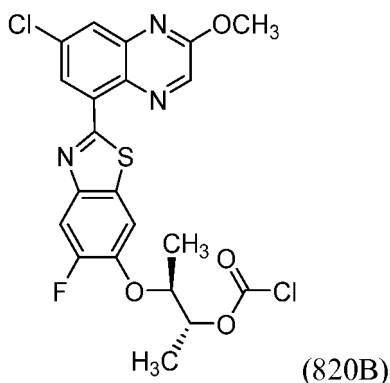
EJEMPLO 820 (2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



Intermedio 820A: (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol



- 5 En un recipiente cargado con una barra de agitación, El Intermedio I-72A (228 mg, 0,713 mmol) se mezcló con el Intermedio I-28 (170 mg, 0,713 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió Na_2CO_3 (2 ml, 4,00 mmol), seguido de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (29,1 mg, 0,036 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con la adición de 30 ml de EtOAc y 20 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Después, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en CombiFlash (columna de gel de sílice de 40 g, EtOAc al 0-100 %/Hexano). La eliminación el disolvente dio el Intermedio 820A (296 mg, 0,682 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS: método E, TR = 1,09 min, MS (ESI) m/z : 434,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- 10
- 15 Intermedio 820B: carbonocloridato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



- 20 El Intermedio 820A (0,290 g, 0,668 mmol) se disolvió en THF anhidro (7 ml) y se trató con fosgeno (4,77 ml, 6,68 mmol, al 15 % en peso en tolueno) a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, El análisis por LCMS mostró una reacción limpia. Después, el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a alto vacío durante 1 hora. El producto en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa. LC-MS: método E, TR = 1,34 min, MS (ESI) m/z : 496,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
- 25 Ejemplo 820:

- En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, El Intermedio 820B (60 mg, 0,121 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se mezcló con 2-metoxipirimidin-5-amina (60,5 mg, 0,484 mmol). Se añadió piridina (0,049 ml, 0,604 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se cargó sobre gel de sílice y se purificó por CC (40 g de gel de sílice, gradiente de EtOAc al 0-100 %/Hexano). Las fracciones deseadas se eliminaron y se liofilizaron para dar el Ejemplo 820 (55,8 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,69-9,87 (1 H, m), 8,82 (1 H, s), 8,63 (1 H, d, *J* = 2,42 Hz), 8,61 (1 H, s a), 8,08 (1 H, d, *J* = 2,42 Hz), 8,06 (1 H, d, *J* = 8,14 Hz), 8,00 (1 H, d, *J* = 11,44 Hz), 5,09 (1 H, dd, *J* = 6,60; 2,64 Hz), 4,82 (1 H, dd, *J* = 6,38; 2,86 Hz), 4,10 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,57 (1 H, s), 1,36-1,42 (6 H, m); ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm - 132,98 (1 F, s); LC-MS: método G, TR = 1,14 min, MS (ESI) *m/z*: 585,1 (M+H)⁺.

EJEMPLOS 821 A 830

- 15 Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos para el Ejemplo 820 y los ejemplos anteriores, a partir de los ácidos quinoxalinborónicos e intermedios de anilina correspondientes.

N.º de Ej.	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
821		584,15	2,66/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,61 (1 H, s a), 8,79 (1 H, s), 8,58 (1 H, d, <i>J</i> = 1,83 Hz), 8,19 (1 H, s a), 8,01-8,06 (2 H, m), 7,97 (1 H, d, <i>J</i> = 11,29 Hz), 7,74 (1 H, s a), 6,74 (1 H, d, <i>J</i> = 7,63 Hz), 5,07 (1 H, d, <i>J</i> = 4,27 Hz), 4,79 (1 H, d, <i>J</i> = 3,97 Hz), 4,08 (3 H, s), 3,76 (3 H, s), 1,38 (6 H, dd, <i>J</i> = 11,14; 6,26 Hz)
822		568,15	2,22/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,82 (1 H, s a), 8,82 (1 H, s), 8,62 (1 H, d, <i>J</i> = 2,44 Hz), 8,50 (1 H, s a), 8,04-8,10 (2 H, m), 8,00 (1 H, d, <i>J</i> = 11,29 Hz), 7,77 (1 H, s a), 7,20 (1 H, s a), 5,09 (1 H, d, <i>J</i> = 6,71 Hz), 4,80 (1 H, s a), 4,10 (3 H, s), 2,37 (3 H, s), 1,33-1,46 (6 H, m)
823		559,2	1,90/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,78 (1 H, s a), 8,85 (1 H, s), 8,73 (1 H, s), 8,48 (1 H, s a), 8,45 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, <i>J</i> = 7,93 Hz), 7,92 (1 H, d, <i>J</i> = 11,29 Hz), 7,75 (1 H, s a), 7,15 (1 H, d, <i>J</i> = 8,24 Hz), 5,10 (1 H, d, <i>J</i> = 6,41 Hz), 4,79 (1 H, d, <i>J</i> = 3,97 Hz), 4,09 (3 H, s), 2,36 (3 H, s), 1,39 (6 H, dd, <i>J</i> = 11,29; 6,41 Hz)

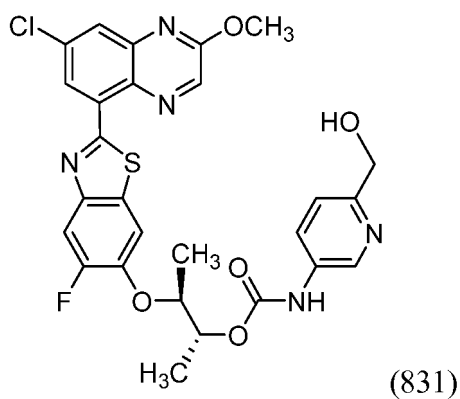
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
824		569,0	1,26/E	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,93 (1 H, s a), 8,84 (1 H, s), 8,72 (2 H, s a), 8,64 (1 H, d, J = 2,42 Hz), 8,09 (1 H, d, J = 2,42 Hz), 8,07 (1 H, d, J = 8,36 Hz), 8,01 (1 H, d, J = 11,44 Hz), 5,11 (1 H, dd, J = 6,49; 2,75 Hz), 4,77-4,93 (1 H, m), 4,10 (3 H, s), 2,51-2,52 (3 H, m), 1,39 (6 H, dd, J = 6,49, 3,41 Hz). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -132,97 (1 F, s)
825		560,2	2,11/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,95 (1 H, s a), 8,94 (1 H, s), 8,84 (1 H, s), 8,71 (2 H, s a), 8,53 (1 H, s), 8,06 (1 H, d, J = 8,24 Hz), 7,99 (1 H, d, J = 11,60 Hz), 5,10 (1 H, d, J = 6,41 Hz), 4,83 (1 H, d, J = 5,19 Hz), 4,11 (3 H, s), 2,50 (3 H, s), 1,39 (6 H, t, J = 6,26 Hz)
826		579,1	1,15/E	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,26 (1 H, s), 8,83 (1 H, s), 8,81 (1 H, s), 8,64 (1 H, d, J = 2,20 Hz), 8,60 (1 H, s), 8,23 (1 H, s a), 8,06-8,12 (2 H, m), 8,01 (1 H, d, J = 11,44 Hz), 5,12 (1 H, d, J = 6,82 Hz), 4,85 (1 H, s), 4,11 (3 H, s), 1,40 (6 H, d, J = 6,60 Hz). ¹⁹ F RMN (376 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -132,95 (1 F, s)
827		599,1	0,90/J	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,85-10,06 (1 H, m), 8,80 (1 H, s), 8,72 (2 H, s a), 8,57 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, J = 8,24 Hz), 7,93 (1 H, d, J = 11,29 Hz), 7,81 (1 H, s), 6,39-6,65 (1 H, m), 5,10 (1 H, dd, J = 6,56; 2,29 Hz), 4,68-4,89 (3 H, m), 2,61 (3 H, s), 2,54 (3 H, s), 1,38 (6 H, t, J = 5,65 Hz)

(continuación)

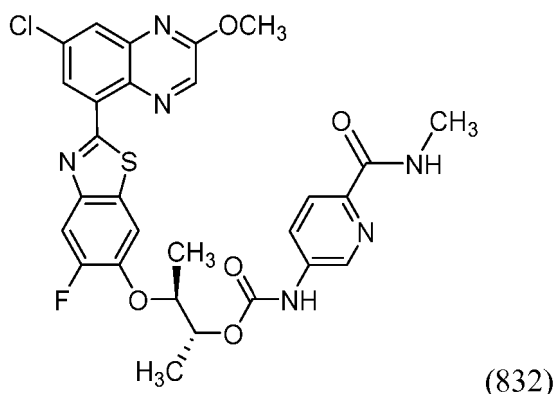
N.º de Ej.	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ m/z	TR de LCMS (Min)/Método	RMN
828		570,20	2,36/L	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,85 (1 H, s), 8,73 (1 H, s), 8,66 (1 H, s), 8,45 (1 H, s), 8,00 (2 H, d, J = 7,93 Hz), 7,82-7,95 (2 H, m), 5,09 (1 H, d, J = 6,41 Hz), 4,81 (1 H, d, J = 4,27 Hz), 4,06 (3 H, s), 1,37 (7 H, t, J = 5,34 Hz)
829		579,15	2,69/M	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,40 (1 H, s), 8,66-8,77 (2 H, m), 8,51 (1 H, d, J = 2,14 Hz), 7,85-8,12 (5 H, m), 5,13 (1 H, dd, J = 6,41; 2,14 Hz), 4,84 (1 H, d, J = 3,97 Hz), 4,06 (3 H, s), 1,35-1,45 (6 H, m)
830		612,2	2,69/G	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,16-7,83 (m, 5H), 5,12 (dd, J = 6,6; 2,6 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,41 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 6H)

EJEMPLO 831 (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



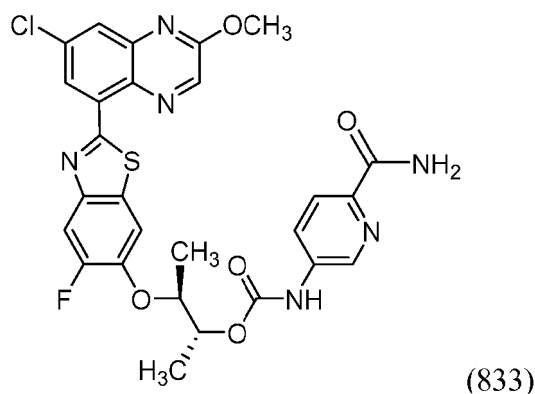
El Ejemplo 830 (10 mg, 0,016 mmol) se disolvió en THF anhidro (1 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N₂. Después, se añadió gota a gota DIBAL-H (0,082 ml, 0,082 mmol). Después de 2 min de agitación a -78 °C, la solución de color rojizo se dejó descongelar a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 1 ml de solución saturada de sal de Rochelle para interrumpir la reacción, causando que la solución volviera a ser de color amarillo. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 3 h antes de que se diluyera con EtOAc y se lavó con NH₄Cl saturado (ac.). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep., Método D para proporcionar el Ejemplo 831 (2,4 mg, 0,004 mmol, rendimiento del 24 %) como el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,81 (1 H, s a), 8,64 (1 H, s), 8,50 (1 H, s a), 8,44 (1 H, s), 7,77-8,03 (4 H, m), 7,34 (1 H, d, *J* = 8,54 Hz), 5,36-5,45 (1 H, m), 5,10 (1 H, d, *J* = 5,19 Hz), 4,76 (1 H, s a), 4,45 (2 H, d, *J* = 5,19 Hz), 4,03 (3 H, s), 1,38 (6 H, dd, *J* = 12,36, 6,26 Hz); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -132,94 (1 F, s); LC-MS: método L, TR = 2,24 min, MS (ESI) *m/z*: 584,25 (M+H)⁺.

EJEMPLO 832 (6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



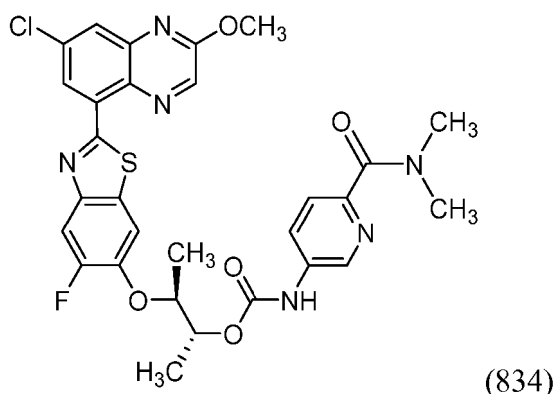
A un vial cargado con el Ejemplo 830 (8 mg, 0,013 mmol) se le añadieron THF (0,4 ml) seguido de metilamina (0,6 ml, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió de nuevo en DMF, antes de purificarse por HPLC prep., Método D para proporcionar el Ejemplo 832 (4,9 mg, 0,008 mmol, rendimiento del 59 %) como el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,11 (1 H, s a), 8,61 (1 H, s a), 8,54 (1 H, d, *J* = 4,58 Hz), 8,43 (1 H, s), 7,61-8,11 (6 H, m), 5,11 (1 H, d, *J* = 6,10 Hz), 4,83 (1 H, d, *J* = 6,10 Hz), 4,03 (3 H, s), 2,75 (3 H, d, *J* = 4,58 Hz), 1,40 (6 H, dd, *J* = 8,85, 7,02 Hz); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -132,95 (1 F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,57 min, MS (ESI) *m/z*: 611,15 (M+H)⁺.

EJEMPLO 833 (6-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

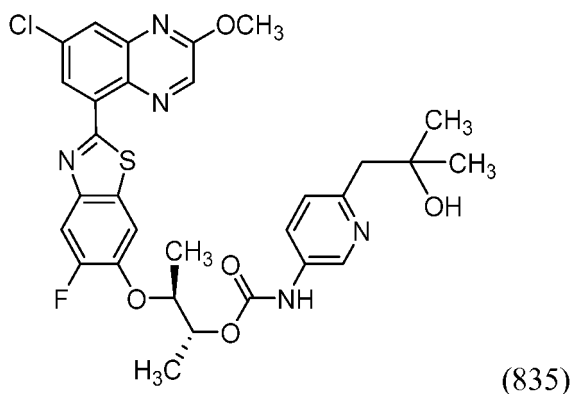


El Ejemplo 830 (8 mg, 0,013 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml). Se añadió NH₃ (2 ml, 14,00 mmol) en metanol (7 N). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 20 horas. Al día siguiente, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC prep., Método D para proporcionar el Ejemplo 833 (4,5 mg, 0,007 mmol, rendimiento del 55 %) como el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,16 (1 H, s a), 8,50-8,70 (2 H, m), 8,39 (1 H, s a), 7,75-8,09 (6 H, m), 7,43 (1 H, s a), 5,12 (1 H, d, *J* = 6,10 Hz), 4,78 (1 H, d, *J* = 4,58 Hz), 4,01 (3 H, s), 1,33-1,46 (6 H, m); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -132,98 (1 F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,50 min, MS (ESI) *m/z*: 597,10 (M+H)⁺.

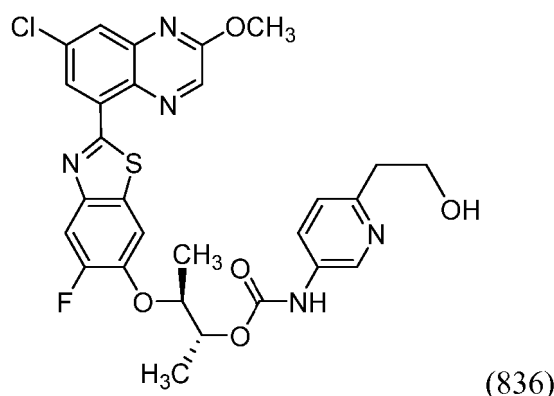
EJEMPLO 834 (6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



- 5 A un vial cargado con el Ejemplo 830 (8 mg, 0,013 mmol) se le añadió THF (0,5 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de magnesio (6,22 mg, 0,065 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 min antes de que se añadiera dimetilamina (0,196 ml, 0,392 mmol). Se dejó que se consumiera el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en DMF. Los sólidos restantes se eliminaron por filtración y la solución resultante se purificó por HPLC prep., Método D para proporcionar el Ejemplo 834 (0,8 mg, 0,001 mmol, rendimiento del 10 %) como el
- 10 compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 10,07 (1 H, s a), 8,80 (1 H, s), 8,60 (2 H, d, *J* = 2,48 Hz), 8,03-8,10 (2 H, m), 7,92-8,02 (2 H, m), 7,52 (1 H, d, *J* = 8,53 Hz), 5,13 (1 H, dd, *J* = 6,60; 2,75 Hz), 4,83 (1 H, dd, *J* = 6,33; 2,75 Hz), 4,09 (3 H, s), 2,96 (6 H, d, *J* = 6,33 Hz), 1,40 (6 H, dd, *J* = 6,33, 5,23 Hz); ¹⁹F RMN (471 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm -138,05 (1 F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,52 min, MS (ESI) *m/z*: 625,15 (M+H)⁺.
- 15 **EJEMPLO 835** (6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo

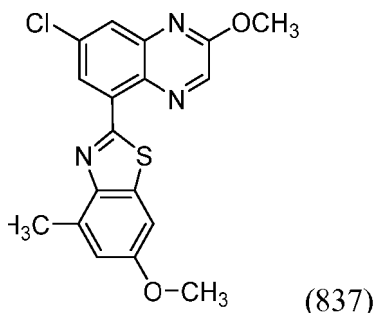


- 20 Se disolvió 1-(5-aminopiridin-2-il)-2-metilpropan-2-ol (2,95 mg, 0,018 mmol) en DCM (0,5 ml) y se añadió piridina (1,955 µl, 0,024 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución del Intermedio 820B (8 mg, 0,016 mmol) en DCM (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC prep., Método D para proporcionar el Ejemplo 835 (6,8 mg, 0,010 mmol, rendimiento del 63 %). ¹H RMN (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9,76 (1 H, s a), 8,65 (1 H, s), 8,49 (1 H, s a), 8,46 (1 H, d, *J* = 2,14 Hz), 7,94 (1 H, d, *J* = 8,24 Hz), 7,92 (1 H, d, *J* = 2,14 Hz), 7,87 (1 H, d, *J* = 11,60 Hz), 7,75 (1 H, s a), 7,19 (1 H, d, *J* = 8,24 Hz), 5,09 (1 H, dd, *J* = 6,41; 2,75 Hz), 4,77 (1 H, dd, *J* = 6,26; 2,59 Hz), 4,04 (3 H, s), 3,53 (1 H, s), 2,72 (2 H, s), 1,38 (6 H, dd, *J* = 12,66; 6,56 Hz), 1,02 (6 H, s); ¹⁹F RMN (471 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm -132,92 (1 F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,29 min, MS (ESI) *m/z*: 626,15 (M+H)⁺.
- 25
- 30 **EJEMPLO 836** (6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo



El Intermedio I-93 (7,83 mg, 0,031 mmol) se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió piridina (3,42 µl, 0,042 mmol). Después, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota el Intermedio 820B (14 mg, 0,028 mmol) en DCM (0,5 ml).
 5 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, Se añadió una solución de TBAF (0,282 ml, 0,282 mmol). Después de agitar durante 3 horas, se añadió HCl (0,071 ml, 0,282 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Después, el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC prep., Método D para proporcionar el Ejemplo 836 (4,8 mg, 0,008 mmol, rendimiento del 27 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,75 (1 H, s a), 8,64 (1 H, s), 8,49 (1 H, s a), 8,45 (1 H, s), 7,93 (1 H, d, *J* = 8,24 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,85 (1 H, d, *J* = 11,60 Hz), 7,71-7,79 (1 H, m), 7,18 (1 H, d, *J* = 8,54 Hz), 5,09 (1 H, d, *J* = 6,41 Hz), 4,76 (1 H, d, *J* = 5,80 Hz), 4,03 (3 H, s), 3,66 (1 H, t, *J* = 6,71 Hz), 3,56 (1 H, d, *J* = 2,75 Hz), 2,77 (2 H, t, *J* = 6,71 Hz), 1,37 (7 H, dd, *J* = 13,43, 6,41 Hz); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -132,95 (1 F, s a); LC-MS: método L, TR = 2,19 min, MS (ESI) *m/z*: 598,15 (M+H)⁺.

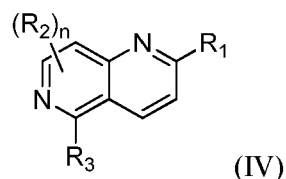
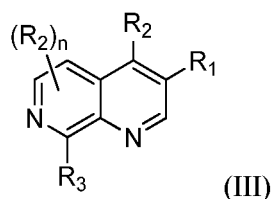
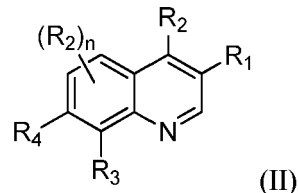
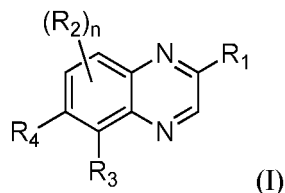
15 EJEMPLO 837 2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol



En un recipiente cargado con una barra de agitación, el Intermedio I-28 (17 mg, 0,053 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se mezcló con 2-bromo-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol (17,80 mg, 0,069 mmol). Se añadió Na₂CO₃ (1 ml, 2,0 mmol), seguido de PdCl₂(dppf)-DCM (4,33 mg, 5,30 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con la adición de 20 ml de EtOAc y 20 ml de agua. Después de agitar y separar, la fase orgánica se pasó a través de Na₂SO₄ y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC prep., Método D para proporcionar el Ejemplo 837 (2,0 mg, 0,005 mmol, rendimiento del 10 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃-d) δ 8,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,92 (d, Hz, 1H), 7,24 (d, Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,83 (s, 3H); LC-MS: método L, TR = 2,934 min, MS (ESI) *m/z*: 372,10 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

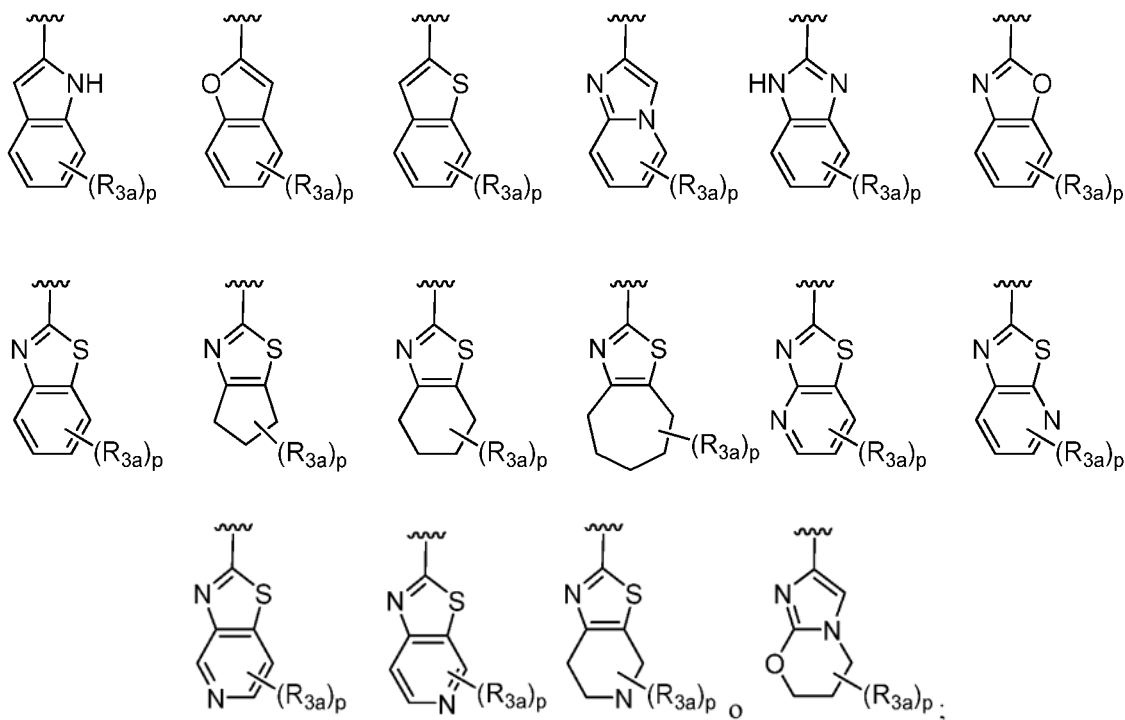
1. Un compuesto de Fórmula (I) a Fórmula (IV):



5 o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

R₁ es -OH, alquilo C₁₋₂, -CHFCH₃, -CH=CH₂, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₂, -OCH₂CH₂OH, -CH₂O(alquilo C₁₋₂), -CD₂OCD₃, -CH₂OCHF₂, -CF₂OCH₃, -CH₂O(fenilo), -CH(CH₃)OCH₃, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH(CH₂CH₂OH), -C(O)OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, ciclopropilo, furanilo o -O(ciclopropilo);

R₂, en cada caso, es independientemente H, F, Cl, -CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -CH₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)(piperidinilo), -C(O)OCH₃, -C(O)NH(CH₂CH₂OCH₃), -CH(OH)(ciclopropilo), -CH(OH)(fenilo), -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂ o -C≡CH; R₃ es:

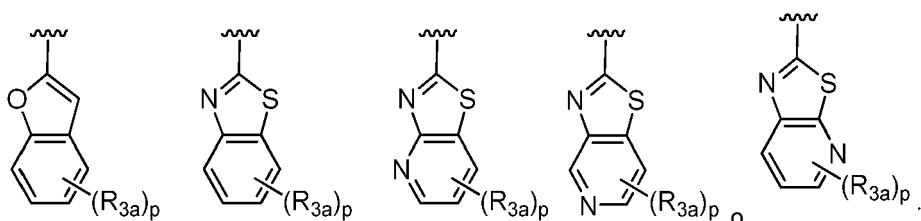


10 R_{3a}, en cada caso, es independientemente:

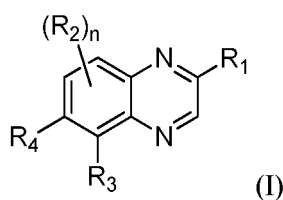
(i) F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CHFC(CH₃)₃, ciclopropilo, -CH₂OH, -CD₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)C(CH₃)₃, -CD(OH)C(CH₃)₃, -CH(OH)CF₃, -CH(OH)CH₂CF₃, -CH(OH)(ciclopropilo), -

- CH(OH)(metilciclopropilo), -CH(OH)(trifluorometilciclopropilo), -CH(OH)(ciclopropilo sustituido con fenilo), -CH(OH)(ciclobutilo), -CH(OH)(metoxiciclobutilo), -CH(OH)(etoxicarbonilciclobutilo), -CH(OH)(trifluorometilciclobutilo), -CH(OH)(hidroximetilciclobutilo), -CH(OH)(ciclobutilo sustituido con fenilo), -CH(OH)(ciclohexilo), -CH(OH)(metilciclohexilo), -CH(OH)(fenilo), -CH(OH)(isopropilfenilo), -CH(OH)(trifluorometilfenilo), -CH(OH)(fluoro, metoxifenilo), -CH(OH)(piridinilo), -CH(OH)(tiazolilo), -CH(OH)(tetrahidropiranilo), -CH(OH)(metiltetrahidropiranilo), -CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHS(O)₂(fenilo) o -CH(OH)CH₂(fenilo); o
- (ii) -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂(fenilo), -OCH₂(tiazolilo), -OCH₂(oxazolidinonilo), -OCH₂(amino isoxazolilo), -OCH₂(imidazolilo sustituido con fenilo), -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH(CH₃)OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH(CH₃)CH₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₃, -OCH(CH₃)CH(OH)CH₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂O(fenilo), -OCH₂CH₂OCH₂(fenilo), -OCH₂CH₂NH(CH₃), -OCH₂CH(CH₃)NH(metoxi pirimidinilo), -OCH₂C(O)OH, -OCH₂C(O)OCH₃, -OCH₂C(O)OCH₂CH₃, -OCH₂C(O)OC(CH₃)₃, -OCH₂C(O)NH(fenilo), -OCH₂C(O)NHCH₂(fenilo), -OCH₂C(O)(morfolinilo), -OCH₂CH₂CH₂C(O)NH(piridinilo), -OCH₂CH₂OC(O)OCH₃, -OCH₂CH(CH₃)OC(O)NHCH₂CH₂C(O)NH₂, -OCH₂CH(CH₂CH₃)OC(O)NH(piridinilo), -OCH₂CH(CH₂OC(CH₃)₃)OC(O)NH(piridinilo), -OCH₂CH(CH₂OCH₂CH(CH₃)₂)OC(O)NH(piridinilo), -OCH₂CH(CH₂OCH₂(fenil))OC(O)NH(piridinilo), -OCH₂CH(CH₂OCH₂CH(CH₃)₂)OC(O)NH(pirimidinilo) o -OCH₂CH(CH₂OCH₂CH(CH₃)₂)C(O)NH(metil pirimidinilo); o
- (iii) -C(O)OH, -C(O)OCH₃ o -C(O)OC(CH₃)₃; o
- (iv) -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -NHC(O)OCH₂(fenilo), -NHC(O)OCH₂(tetrahidrofuranilo) o -NHC(O)O(tetrahidropiranilo);
- (v) -OCH₂CH₂NHC(O)OCH₃, -OCH₂CH₂NHC(O)O(tetrahidropiranilo), -OCH₂CH₂NHC(O)OCH₂(fenilo), -OCH₂CH₂NHC(O)O(metoxifenilo), -OCH₂CH₂NHC(O)O(tetrahidrofuranilo), -OCH₂CH₂NHC(O)OCH₂(tetrahidrofuranilo), -OCH₂CH₂NHC(O)NH(piridinilo), -OCH₂CH₂N(CH₃)C(O)NH(metilpirimidinilo) o -OCH₂CH(CH₃)OC(O)OCH₂(aminopiridinilo); o
- (vi) -OCH₂CH₂NHS(O)₂CH₃ o -OCH₂CH₂NHS(O)₂R_w en donde R_w es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl y -CH₃; o
- (vii) -OCH₂CH₂OC(O)NHR_z, -OCH(CH₃)CH₂OC(O)NHR_z, -OCH₂CH(CH₃)OC(O)NHR_z, -OCH(CH₃)CH(CH₃)OC(O)NHR_z, -OCH₂CH(CH₂O(isobutil))OC(O)NHR_z, -OCH₂CH(CH₂CH₃)OC(O)NHR_z, -OCH₂CH(CH₂OCH₃)OC(O)NHR_z o -OCH₂CH(CH₂OCH₂CH(CH₃)₂)OC(O)NHR_z en donde R_z es H, -CH₂CF₃, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, benzo[d]oxazolono, -CH₂(pirazolilo), -CH₂(imidazolilo) o -CH₂(piridinilo), cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CD₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂(morfolinilo), -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH(CH₃)OH, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -OCH(CH₃)CH₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₂OH, -OCH₂CF₂OH, -OCH₂CF₂CH₂OH, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH(CH₂CH₂OH), -C(O)NH(CH₂CH(CH₃)OH), -C(O)NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -C(O)NH(CH₂C(CH₃)₂CH₂OH), -C(O)NH(CH₂CH₂C(CH₃)₂OH), -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -C(O)N(CH₃)CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)NHCH₂(hidroximetiloxetanilo), -C(O)NH(hidroximetilciclobutilo), -C(O)NHCH₂(hidroxiciclobutilo), -C(O)NHCH₂(hidroximetilciclobutilo), -C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OP(O)(OH)₂, -C(O)(hidroxipiperidinilo), -C(O)(hidroxipirrolidinilo), -C(O)(hidroximetilpirrolidinilo), -C(O)(morfolinilo), -C(O)(hidroximetilmorfolinilo), -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)(cloro, fluorofenilo), -NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -N(CH₃)S(O)₂CH₃, pirrolidinilo, morfolinilo, tiofenilo, metil triazolilo y oxazolidinonilo;
- R₄ es H, F o -CH₃;
p es cero, 1, 2 o 3 y
n es cero, 1 o 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
R₃ es:



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



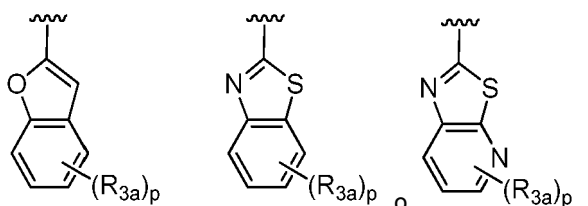
o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R₁ es -OCH₃, -OCHF₂, -OCH₂CH₃ o -CH₂OCH₃;

R₂, en cada caso, es independientemente H, F, Cl, -CN, -CH₃, -OCH₃ o -CH₂OH; y

10 R₃ es:



- 5 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre:

- 5-(benzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina;
 2-(difluorometoxi)-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]oxazol;
 20 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 2-(difluorometoxi)-5-(1H-indol-2-il)-7-metilquinoxalina;
 2-(difluorometoxi)-5-(4,5-dimetoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina;
 6-(benciloxi)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 4-cloro-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 25 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[4,5-b]piridina;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol;
 30 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,6-difluoro-7-metoxibenzo[d]tiazol;
 (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)carbamato de *tert*-butilo;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(tiazol-4-ilmetoxi)benzo[d]tiazol;
 (2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de tetrahydrofuran-3-ilo;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(2-fenoxietoxi)benzo[d]tiazol;
 7-(2-(benciloxi)etoxi)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 35 (2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de (tetrahydrofuran-2-il)metilo;
 (2-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)carbamato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo;
 (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)carbamato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo;
 (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)carbamato de (tetrahydrofuran-2-il)metilo;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metoxitiazolo[5,4-b]piridina;
 40 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metoxitiazolo[4,5-c]piridina;
 4-fluoro-N-(2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-((4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-((4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-(2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 45 N-(2-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 N-(2-((2-(2-etil-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 5-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de metilo;
 N-(2-((2-(2-ciclopropoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-(2-((2-(2-fluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 50 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-6-((2-fenil-1H-imidazol-5-il)metoxi)benzo[d]tiazol;
 N-bencil-2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetamida;
 5-(7-clorobenzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina;
 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de 2-((7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etilo;

- N-(2-((7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 5-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina;
 2-(difluorometoxi)-5-(7-metoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina;
 2-(difluorometoxi)-5-(4-metoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina;
 5 5-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina;
 5-(5-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina;
 2-(difluorometoxi)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-metilquinoxalina;
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)etilcarbamato de metilo (46);
 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina;
 10 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol;
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)acetato de *terc*-butilo (49);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metoxibenzo[d]tiazol;
 15 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol;
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-iloxi)-N-metiletanamina;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,6-dimetoxibenzo[d]tiazol;
 2-metoxi-5-(5-metoxibenzofuran-2-il)-7-metilquinoxalina (56);
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metoxibenzo[d]tiazol;
 20 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-carboxilato de metilo;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de metilo;
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 25 (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)metanol;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(metoximetil)benzo[d]tiazol;
 N-((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-il)metil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluorobenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol;
 30 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-iloxi)etilcarbamato de metilo;
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-7-iloxi)etilcarbamato de metilo;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)benzo[d]tiazol;
 N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 35 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-iloxi)etanol;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(2-metoxietoxi)benzo[d]tiazol;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-ilcarbamato de bencilo;
 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-(2-metoxietoxi)benzo[d]tiazol;
 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(2-metoxietoxi)benzo[d]tiazol;
 40 N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-ilcarbamato de metilo;
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-7-iloxi)-N-fenilacetamida;
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-
 45 (trifluorometil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-2,4-
 difluorobencenosulfonamida;
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-3,4-
 difluorobencenosulfonamida;
 50 4-cloro-N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(2-(2-ciclopropil-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 55 2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilcarbamato;
 4-cloro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 5-(5-metoxibenzofuran-2-il)-2-(metoximetil)-7-metilquinoxalina;
 N-(2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 2-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 60 3-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)metanosulfonamida;
 N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-2-fluorobencenosulfonamida;
 N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 65 N-(2-(4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-3-fluorobencenosulfonamida;
 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-carbonitrilo;

- N-(2-(4-ciclopropil-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(4-ciclopropil-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 5 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(1-fluoroetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(4-ciano-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 fenilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo;
 piridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo;
 6-metoxipiridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo
 10 piridin-4-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo;
 N-(2-(2-(2-(difluorometoxi)metil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 6-metoxipiridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo;
 5-cianopiridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo;
 15 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (3-cianofenil)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (2-cloropirimidin-5-il)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 5-(6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina;
 5-(7-cloro-6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-2-(metoximetil)-7-metilquinoxalina;
 20 5-(7-cloro-6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina;
 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etilo;
 (8-(7-cloro-6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol;
 (8-(6-fluoro-5-metoxibenzofuran-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol;
 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de 2-((6-fluoro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etilo;
 25 3-metoxi-8-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-6-il)metanol;
 6-metilpiridin-3-ilcarbamato de 2-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo;
 2-metilpiridin-4-ilcarbamato de 2-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)etilo;
 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de 2-((6-fluoro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)benzofuran-5-il)oxi)etilo;
 5-(benzofuran-2-il)-7-metil-2-vinilquinoxalina;
 30 5-(benzofuran-2-il)-2-etil-7-metilquinoxalina;
 5-(benzofuran-2-il)-2-(difluorometoxi)-8-metilquinoxalina;
 5-(benzofuran-2-il)-2-(furan-3-il)-7-metilquinoxalina;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol;
 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]tiazol;
 35 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-ol;
 7-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol;
 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol;
 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol;
 2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-5-il)etanol;
 40 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-ol;
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol;
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-7-ol;
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[4,5-c]piridina;
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridina;
 45 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridina;
 7-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-c]piridina;
 5-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridina;
 7-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-c]piridina;
 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo;
 50 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol;
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol;
 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol;
 2-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)propan-2-ol;
 ciclopropil(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol;
 55 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina;
 ciclopropil(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol;
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(fenil)metanol;
 ácido 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-carboxílico;
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(fenil)metanol;
 60 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 ciclohexil(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol;
 ciclobutil(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol;
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(piridin-2-il)metanol;
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(piridin-3-il)metanol;
 65 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol-1-*d*₁;
 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol-*d*₅;

- 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol;
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(piridin-4-il)metanol;
 3,3,3-trifluoro-1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)propan-1-ol;
 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol;
 5-(benzofuran-2-il)-2-metoxi-7-metilquinoxalina;
 5-(benzofuran-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de metilo;
 2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol;
 5-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina;
 6-fluoro-5-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridina;
 5-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina;
 6-fluoro-5-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridina;
 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
 5-(benzofuran-2-il)-2-(1-metoxietil)-7-metilquinoxalina;
 2-(2-(difluoro(metoxi)metil)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol;
 6-metoxi-4-metil-2-(7-metil-2-(fenoximetil)quinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 1-(5-(6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-7-metilquinoxalin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina;
 2-(2-(etoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol;
 5-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina;
 (5-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-7-il)metanol;
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 5-(benzofuran-2-il)-2-(metoximetil)-7-metilquinoxalina;
 piridin-3-ilcarbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo;
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo;
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo;
 N-(2-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 N-(2-((2-(7-cloro-2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 2-(7-cloro-2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol;
 2-(7-cloro-2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol;
 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-(trifluorometoxi)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
 8-(6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)quinoxalin-6-carboxilato de metilo;
 8-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)quinoxalin-6-carboxilato de metilo;
 2-(7-fluoro-2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol;
 4-fluoro-N-(2-(2-(7-fluoro-2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 4-cloro-2-(7-cloro-2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol;
 3-metoxi-8-(6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-6-carbonitrilo;
 4-cloro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4,5-difluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol;
 4-cloro-2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol;
 4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-2-(2-metoxi-6,7-dimetilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 8-(4,5-difluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-carbonitrilo;
 (8-(4-cloro-5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol;
 (3-metoxi-8-(6-metoxi-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-2-il)quinoxalin-6-il)metanol;
 (8-(4,5-difluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol;
 8-(5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-carbonitrilo;
 (8-(5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol;
 (3-metoxi-8-(5-metoxi-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-il)quinoxalin-6-il)metanol;
 (8-(4-cloro-5-fluoro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-5-fluoro-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol;
 8-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)quinoxalin-6-carboxamida;
 8-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)-N,N-dimetilquinoxalin-6-carboxamida;
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-(metoximetil)-7-(piperidin-1-carbonil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 8-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonamido)etoxi)-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-N-(2-metoxietil)-3-(metoximetil)quinoxalin-6-carboxamida;
 4-fluoro-N-(2-(2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-((2-(7-etinil-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 N-(2-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 N-(2-((2-(7-ciano-2-(metoximetil)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 8-(6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-(metoximetil)quinoxalin-6-carbonitrilo;

- 4-fluoro-N-(2-((2-(2-(metoximetil)-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-(2-((2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-((2-(7-(1,2-dihidroxietil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
- 5 4-fluoro-N-(2-((2-(7-(2-hidroxietil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 N-(2-((2-(7-(aminometil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-(2-((2-(7-(1-hidroxietil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-(2-((2-(7-(hidroxifenil)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
- 10 4-fluoro-N-(2-((2-(2-metoxi-7-(prop-1-en-2-il)quinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 4-fluoro-N-(2-((2-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 (8-(5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol;
 1-(8-(5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)etanol;
- 15 (8-(5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)(fenil)metanol;
 ciclopropil(8-(5-fluoro-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol;
 4-fluoro-N-(2-((2-(7-fluoro-2-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 (8-(5-fluoro-6-isopropoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol;
 N-(2-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)piridin-3-sulfonamida;
- 20 2-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de etilo;
 ácido 2-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acético;
 (6-metoxipiridin-3-il)carbarnato de 2-((2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 4-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
- 25 6-etoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 4,6-difluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 4,6-dimetoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 4-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
- 30 4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol;
 6-(difluorometoxi)-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo;
- 35 4-cloro-7-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 4-cloro-6-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 4,5-difluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 5-cloro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 5,6-difluoro-4-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
- 40 6-fluoro-4-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 5-fluoro-4,6-dimetoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 6-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 4-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 6-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
- 45 4,6-dicloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol;
 5-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 4,5-difluoro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol;
- 50 5-fluoro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol;
 4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol;
- 55 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo;
 2-((5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo;
 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo;
 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol;
 2-((5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol;
- 60 5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol;
 4-cloro-5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-ol;
 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo;
 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol;
 5-fluoro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
- 65 5-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
 2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)acetato de metilo;

- 2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol;
 4-cloro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol;
 4-cloro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol;
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)metanol;
 5 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)metanol;
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 10 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol-6-ol;
 6-(benciloxi)-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
 (2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)metanol;
 15 6-(metoximetil)-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-5-ol;
 5,6-dimetoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 (6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-5-il)metanol;
 6-cloro-5-fluoro-4-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 20 4-ciclopropil-5-fluoro-6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 6-etoxi-4,5-difluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 N-(2-((4,5-difluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-3-fluorobencenosulfonamida;
 N-(2-((4,5-difluoro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-3-fluorobencenosulfonamida;
 25 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol;
 1-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol;
 carbonato de 2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilmetil;
 2-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-1-ol (racemato);
 1-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ol (racemato);
 30 3-((2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-4,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol (diastereomérico);
 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-1-morfolinoetanona;
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)metanol (bisdeuterado);
 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)etanol;
 2-((4-cloro-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol;
 35 1-(6-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (racemato);
 5-fluoro-6-isopropoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 N-(2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)bencenosulfonamida;
 piridin-3-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 40 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (2,2,2-trifluoroetil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 piridin-4-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 45 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 piridin-3-ilcarbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 50 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 piridin-4-ilcarbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 55 piridin-3-ilcarbamato de (R)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propilo;
 piridin-3-ilcarbamato de (S)-2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propilo;
 piridin-3-ilcarbamato de (S)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 60 piridin-4-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 65 (3-amino-3-oxopropil)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;

- il)oxi)propan-2-ilo;
 piridazin-4-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 5 1H-indol-5-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (1-metil-1H-indol-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 10 carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 1H-indol-5-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 15 5-(((2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etoxi)carbonil)amino)picolinato de metilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (5-metoxi-1,2,4-tiadiazol-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 20 1H-pirazol-4-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 25 (1,2-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (piridin-3-ilmetil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (piridin-4-ilmetil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 30 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 35 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d] oxazol-6-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 40 3H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilcarbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (4-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 45 4-(((2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etoxi)carbonil)amino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;
 piridin-3-ilcarbamato de 1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-3-isobutoxi)propan-2-ilo;
 piridin-3-ilcarbamato de 1-(benciloxi)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 50 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propilo (racemato);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (S)-2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propilo;
 55 (2-clorotiazol-4-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 tiazol-5-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 60 (6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 65 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;

- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(7-metil-2-(metilamino)quinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 5 (6-((2-hidroxietyl)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(7-metil-2-(metilcarbamoil)quinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 10 ((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (piridin-2-ilmetil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 ((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 15 ((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 ((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 20 (2-cianopirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-cloropirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 25 (6-bromopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 piridin-3-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 30 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 35 (2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 pirimidin-5-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 pirimidin-5-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 40 fenilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-metoxipiridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 piridazin-4-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-propilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 45 (2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-metilpiridazin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 50 (5-metilpirazin-2-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-metilpiridazin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (5-metilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 55 (5-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 60 piridin-3-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 65 (6-(morfolin-4-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;

[illegible]

[illegible]

- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-(2-hidroxi-etoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-(hidroximetil)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 5 (2-(hidroximetil)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 10 (2-(2-hidroxi)propan-2-il)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-(2-hidroxi)propan-2-il)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 15 (6-(2-hidroxi)propan-2-il)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-(2-hidroxi)propan-2-il)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 20 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
 4-cloro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 25 5-cloro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol;
 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
 piridin-3-ilcarbamato de 1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-3-metoxipropan-2-ilo (rac);
 30 piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 4-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-N-(piridin-3-il)butanamida;
 1-(2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-3-(piridin-3-il)urea;
 1-(2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etil)-1-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)urea;
 35 (6-(morfolinometil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-(dimetilamino)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 ácido 5-((((2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolínico;
 40 carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de 1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)-3-isobutoxi)propan-2-ilo (rac);
 (6-(2-hidroxi)etil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 45 (6-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 50 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-((2-metil-2-(fosfonooxi)propil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-(((S)-2-hidroxi)propil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 55 (2-((fosfonooxi)metil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (5-hidroxi)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 60 (5-(2-hidroxi)etoxi)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-((S)-1-hidroxi)etil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-((R)-1-hidroxi)etil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 65 (2-(2-hidroxi)etil)pirimidin-5-il)carbamato de 2-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-

	(il)oxi)etiló;		
	(2-(2-hidroxi-etil)pirimidin-5-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
5	(2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolín-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
	(2-((R)-2-hidroxipropoxi)pirimidin-5-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolín-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
	(2-((S)-2-hidroxipropoxi)pirimidin-5-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolín-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
10	(6-(2-hidroxi-etil)piridin-3-il)carbamató	de	(R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
	(6-(2-hidroxi-etil)piridin-3-il)carbamató	de	(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
15	(5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-il)carbamató	de	(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
	(2-(2-hidroxi-etil)piridin-4-il)carbamató	de	(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
	(6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamató	de	(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
20	(2-(2-hidroxi-etil)piridin-4-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
	(2-(((R)-1-hidroxipropan-2-il)oxi)piridin-4-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
25	(2-((R)-2-hidroxipropoxi)piridin-4-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
	(2-(2-hidroxi-etoxi)piridin-4-il)carbamató	de	(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
	(2-(((R)-1-hidroxipropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamató	de	(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
30	(2-(((R)-1-hidroxipropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
	(2-(2-hidroxi-etoxi)pirimidin-5-il)carbamató	de	(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
	(2-(2-hidroxi-etoxi)pirimidin-5-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
35	(6-(2-hidroxí-2-metilpropil)piridin-3-il)carbamató	de	(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
	(2-(((S)-1-hidroxí-propan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamató	de	(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
40	(6-(2-hidroxí-2-metilpropil)piridin-3-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
	(2-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
45	(2-(2-hidroxí-2-metilpropil)piridin-4-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
	(2-(2-hidroxí-2-metilpropoxi)piridin-4-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
	(2-(3-hidroxí-3-metilbutoxi)piridin-4-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
50	(2-(2-hidroxi-etil)pirimidin-5-il)carbamató	de	(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
	(2-(2-hidroxi-etil)pirimidin-5-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
55	(2-(2-hidroxi-etil)pirimidin-5-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
	(2-(3-hidroxí-3-metilbutoxi)piridin-4-il)carbamató	de	(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
	(2-(2-hidroxi-etoxi)pirimidin-5-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
60	(2-(3-hidroxí-3-metilbutoxi)pirimidin-5-il)carbamató	de	(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
	(2-(3-hidroxí-3-metilbutoxi)pirimidin-5-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
	(6-(2-hidroxi-etoxi)piridin-3-il)carbamató	de	(2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
65	(6-(2-hidroxi-etoxi)piridin-3-il)carbamató	de	(R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;

- il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 5 (2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 10 (2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 15 (2-(2-hidroxietyl)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-((S)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 20 (2-((S)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 25 (2-(2-hidroxietyl)pirimidin-5-il)carbamato de (2S,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-(2-hidroxietyl)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 30 (2-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-((S)-2,3-dihidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 35 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 pirimidin-5-ilcarbamato de (R)-1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 40 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 3-5-((((2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-il)propanoato de metilo;
 piridin-3-ilcarbamato de (2S,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 45 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2S,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (1-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-il)carbonato de (R)-(5-aminopiridin-2-il)metilo;
 (2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 50 (2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-(dimetilamino)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 55 (6-(2-oxooxazolidin-3-il)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-acetamidopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 60 (6-aminopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-morfolinopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-(3-cloro-4-fluorobenzamido)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 65 (6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;

- (2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-(N-metilmetilsulfonamido)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 5 (2-morfolinopirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-(2-oxooxazolidin-3-il)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-acetamidopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 10 (5-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2S,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ol;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-carbamoil-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 15 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(7-metil-2-(metilcarbamoil)quinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-(dimetilcarbamoil)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 20 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-((2-hidroxi-etil)carbamoil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (5-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-(2-hidroxi-propan-2-il)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 25 (2-(hidroximetil)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-(1-hidroxi-etil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 30 isotiazol-5-ilcarbamato de 2-((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 (R)-5-(((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)metil)oxazolidin-2-ona;
 4-(((4-cloro-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)metil)oxazol-2-amina;
 (2-(2-(fosfonooxi)etil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 35 2-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)propan-2-ol;
 1-(6-metoxi-2-(2-metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(fenil)metanol;
 1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2-feniletanol;
 40 1-(5-fluoro-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol;
 4-(1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il);
 (6-benciloxi)-6-metoxi-2-(2-metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il);
 1-(2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 45 1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de 2-((4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 8-(4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxaline-6-carbonitrilo;
 1-(6-etoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 50 2-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etanol (641);
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(3-(trifluorometil)fenil)metanol;
 (2-isopropilfenil)(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol;
 1-(hidroxi(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metil)ciclobutanocarboxilato de etilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 55 (1-(hidroximetil)ciclobutil)(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-etilquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 piridin-4-ilcarbamato de 2-((4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etilo;
 60 5-(benzofuran-2-il)-2-etoxi-7-metilquinoxalina;
 (2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)carbamato de 4-metoxifenilo;
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol;
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol;
 65 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-fenilciclobutil)metanol;
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-metoxiciclobutil)metanol;

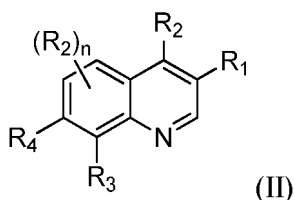
- (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclopropil)metanol;
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-fenilciclopropil)metanol;
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanol;
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-metilciclopropil)metanol;
 5 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-metilciclohexil)metanol;
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(tiazol-2-il)metanol;
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanol;
 (3-fluoro-5-metoxifenil)(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)metanol;
 (6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)(1-metilciclohexil)metanol;
 10 1-(6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)etan-1-ol;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 15 piridin-4-ilcarbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 20 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 25 (2-(3-hidroxiopropil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 30 (R)-5-(((1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo;
 (R)-5-(((1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolinato de metilo;
 35 (6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-((R)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 40 (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 45 (2-(2-hidroxietil)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 piridazin-4-ilcarbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 50 (2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)piridin-4-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 55 (2-((S)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 60 piridin-3-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 65 (2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;

- 5-((((2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo;
piridin-4-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 5 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
5-((((2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolinato de metilo;
pirimidin-5-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 10 (2-(2-hidroxietyl)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
(6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 15 (2-(2-hidroxietyl)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
(2-(2-hidroxietyl)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
(2-(2-hidroxietyl)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 20 (2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
(2-(hidroximetil)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 25 (2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)oxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
(6-(2-hidroxietyl)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 30 (6-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
(2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 35 (2-(((S)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
(2-(((R)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 40 (2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
- 45 (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
(5-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
- 50 (2-cloropirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
(2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
- 55 piridin-3-ilcarbamato de (R)-1-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
(6-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
- 60 (6-(((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
(6-(3-hidroxiopiperidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
- 65 (6-(((S)-3-hidroxirolidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
(6-(((R)-3-hidroxirolidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
- (6-(4-hidroxiopiperidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
(6-(((R)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;

- (6-(((S)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-carbamoilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
- 5 (6-(((S)-2-hidroxiopropil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 10 (2-(((R)-2-hidroxiopropil)carbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-(((S)-2-hidroxiopropil)carbamoil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 15 (2-carbamoilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-(3-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 20 (6-((S)-3-hidroxiopirrolidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-(3-hidroxiopiperidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-(4-hidroxiopiperidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 25 (6-((R)-3-hidroxiopirrolidin-1-carbonil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-(((1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)carbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 30 N-(2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etil)-4-metilbencenosulfonamida;
 6-fluoro-5-metoxi-2-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridina;
 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 35 (6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-(1-hidroxietyl)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-(1-hidroxietyl)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 40 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 1-(6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)benzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 1-(5-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 6-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(metoximetil)benzo[d]tiazol;
- 45 1-(5-metoxi-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-7-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 piridin-3-ilcarbamato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo;
 (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato de 2-((6-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)tiangolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo;
- 50 (6-(tiofen-2-il)piridin-3-il)carbamato de 2-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metiltiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)etilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
- 55 (2-(2-hidroxi-etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-((R)-2-hidroxi-propoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 60 1-(2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-1-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
- 65 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;

- (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 5 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 10 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(2-(2-difluoroetoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 15 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 5-((((2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-il)oxi)carbonil)amino)picolinato de metilo;
 20 (6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 25 (6-(dimetilcarbamoil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-(2-hidroxi-etil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo; y
 30 2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol.

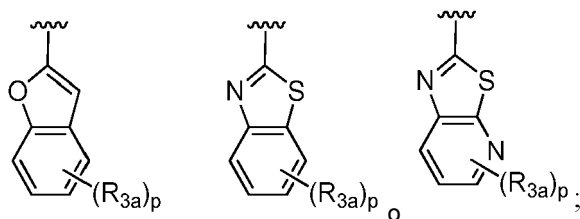
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (II):



o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R₁ es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -OCH₂CHF₂, -CH₂OCH₃ o -NH(CH₃);
 R₂, en cada caso, es independientemente F, Cl, -CN, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂F, -CHF₂ o -OCH₃;
 R₃ es:



y

R_{3a}, en cada caso, es independientemente F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CH(OH)(trifluorometilciclobutilo), -OCH₂CH(CH₃)OC(O)NHR_z o -OCH(CH₃)CH(CH₃)OC(O)NHR_z, en donde R_z es piridinilo, pirimidinilo o benzo[d]oxazolono, cada uno sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CN, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₃, -CH₂CH(CH₃)OH y -OCH₂CH₂C(CH₃)₂OH.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre:

- 8-(benzofuran-2-il)-3-metoxi-6-metilquinolina;
- 5 6-metoxi-2-(3-(metoximetil)-6-metilquinolin-8-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
- 6-metoxi-2-(4-metoxi-3-(metoximetil)-6-metilquinolin-8-il)-4-metilbenzo[d]tiazol;
- (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-etoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- 10 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-(difluorometoxi)quinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- 15 2-(6-cloro-3-(metoximetil)quinolin-8-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol;
- 2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-metoxi-4-metilbenzo[d]tiazol;
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-etoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- 20 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-(difluorometoxi)quinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-(2,2-difluoroetoxi)quinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- 25 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-(metilamino)quinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-(difluorometil)-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(6-(fluorometil)-3-metoxiquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- 30 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-ciano-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- (2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-metoxibenzo[d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanol;
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(3,6-dimetoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- 35 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(3-(difluorometoxi)-6-metilquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(3-etoxi-6-metilquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- 40 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 45 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(6-fluoro-3-metoxiquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((5-fluoro-2-(6-(hidroximetil)-3-metoxiquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
- 50 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 55 (2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- (2-(3-hidroxietoxi-3-metilbutoxi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 60 (6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- (2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- 65 (6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
- (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-

- 2-ilo;
 (6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (5-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (5,6-dimetilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 piridin-3-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 piridin-4-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((6-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-(hidroximetil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-1-((2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-6-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-5-il)oxi)propan-2-ilo;
 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (2-((R)-2-hidroxipropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 piridin-4-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 piridin-3-ilcarbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (5,6-dimetilpiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo;
 (5-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo; y
 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2R,3S)-3-((4-cloro-5-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)butan-2-ilo.
9. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en solitario o en combinación con otro agente terapéutico.
10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, que comprende las etapas de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, del estereoisómero, del tautómero, del solvato o de la sal farmacéuticamente aceptable, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
11. El compuesto, el estereoisómero, el tautómero, el solvato o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de implantes médicos, dispositivos y procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.
12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.