

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 772**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2017** **PCT/US2017/053563**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2018** **WO18064080**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2017** **E 17784466 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2024** **EP 3519409**

54 Título: **Derivados de ácido benzotiazol-6-il-acético y su utilización para el tratamiento de una infección por VIH**

30 Prioridad:

28.09.2016 US 201662401015 P

19.12.2016 US 201662436256 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.12.2024

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

CAI, ZHENHONG, R.;
GUO, HONGYAN;
JI, MINGZHE;
JIN, HAOLUN;
LEE, AMY;
MCFADDEN, RYAN;
MITCHELL, MICHAEL, L.;
MUNOZ, MANUEL;
PYUN, HYUNG-JUNG;
XU, LIANHONG y
YANG, HONG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 992 772 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

Derivados de ácido benzotiazol-6-il-acético y su utilización para el tratamiento de una infección por VIH

Antecedentes

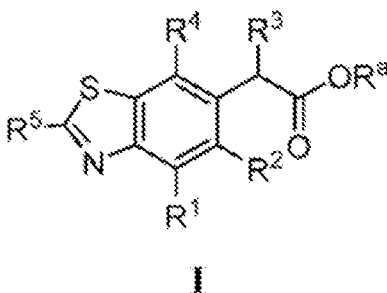
[0002] La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y las enfermedades relacionadas son un importante problema de salud pública en todo el mundo. El virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1) codifica tres enzimas que son necesarias para la replicación viral: la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa. Aunque los fármacos que tienen como objetivo la transcriptasa inversa y la proteasa se utilizan ampliamente y han demostrado ser eficaces, en particular cuando se emplean en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes han limitado su utilidad (Palella, et al N Engl. J Med (1998) 338:853-860; Richman, DD Nature (2001) 410:995-1001).

[0003] Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos agentes que inhiban la replicación del VIH. También existe la necesidad de agentes que estén dirigidos contra sitios alternativos en el ciclo de vida viral, incluidos agentes que tengan como objetivo la enzima integrasa. También existe la necesidad de nuevos agentes con niveles apropiados de estabilidad metabólica.

El documento WO 2013/159064 se refiere a derivados del ácido benzotiazol-6-il acético y sus sales, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, procesos para preparar los compuestos, intermedios útiles para preparar los compuestos y métodos terapéuticos para tratar una infección por VIH utilizando los compuestos.

Resumen

[0004] La presente invención comprende el reconocimiento de que existe una necesidad de nuevos compuestos y métodos para tratar la infección por VIH. La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. En particular, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es H o alquilo (C₁-C₆);

R² es H o alquilo (C₁-C₆);

R^a es H o alquilo (C₁-C₆);

R³ es Oalquilo (C₁-C₆) o Ocicloalquilo (C₁-C₆);

R⁴ es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 8 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 13 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 a 10 R^f;

cada R^f es independientemente halo, R^x, OR^x, SR^x, CN, S(O)R^x, SO₂R^x, OSO₂R^x, N(R^x)₂, NO₂, NR^xC(O)R^x, NR^xC(O)(CO)R^x, NR^xC(O)N(R^x)₂, NR^xC(O)OR^x, N(R^x)S(O)R^x, N(R^x)SO₂R^x, N(R^x)SO₂OR^x, C(O)R^x, C(O)OR^x, OC(O)R^x, OC(O)OR^x, C(O)N(R^x)₂, OC(O)N(R^x)₂, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-8 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o dos R^f en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo;

cada R^x es independientemente H, halo, N(R^y)₂, C(O)OR^y, alifático C₁₋₈, heteroalifático C₁₋₈, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 3-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo opcionalmente sustituido, o dos R^x en el mismo nitrógeno se toman juntos para formar un anillo saturado, parcialmente saturado o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos R^x en el mismo carbono o en carbonos adyacentes se toman

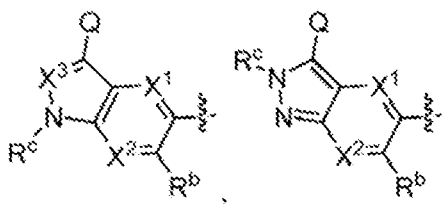
opcionalmente juntos para formar un cicloalquilo (C₃-C₆), o un anillo monocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos R^x en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo;

5 en donde el alifático C₁₋₈, heteroalifático C₁₋₈, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 3-8 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 R^z:

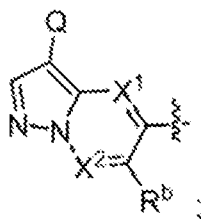
cada R^z es independientemente halo, alifático C₁₋₈ o heteroalifático C₁₋₈;

10 cada R^y es independientemente H o alquilo (C₁-C₆);

R⁵ es



o



40 R^b es H o alquilo (C₁-C₆);

R^c es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), donde R^c está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente entre halo, D, OR^x y N(R^x)₂;

45 Q es un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico fusionado, espirocíclico o puentado, saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, donde Q está sustituido con 1 a 5 R^e;

50 cada R^e es un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, donde R^e está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^g;

55 cada R^g es independientemente halo, R^x, OR^x, N(R^x)₂, C(O)R^x, C(O)OR^x, OC(O)R^x, OC(O)OR^x, S(O)₂R^x, heterocicloalquilo de 3-4 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o dos R^g en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo, o dos R^g en el mismo azufre se toman juntos opcionalmente para formar un grupo oxo;

X¹ es N o C(H);

X² es N o C(H);

60

X³ es N o C(H).

[0005] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en este documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

[0008] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos para tratar una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un ser humano), comprendiendo dicho método administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, inhibidores de la maduración, inhibidores de la unión y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

[0009] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto divulgado en este documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica (por ejemplo, para su uso en el tratamiento de la proliferación del virus VIH o SIDA o para retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano)).

[0010] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto divulgado en este documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica (por ejemplo, para su uso en el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un ser humano)).

[0012] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto divulgado en este documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la proliferación del virus VIH o SIDA o para su uso en el tratamiento terapéutico para retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC.

[0014] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto divulgado en este documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

[0015] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona procesos e intermedios divulgados en este documento que son útiles para preparar compuestos divulgados en este documento o sales de los mismos.

Descripción detallada de ciertas formas de realización

Definiciones

[0016] A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases tal como se utilizan en este documento tienen los siguientes significados.

[0017] Cuando se utilizan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes pretenden incluir de forma independiente el producto de nombre comercial y el o los ingredientes farmacéuticos activos del producto de nombre comercial.

[0018] A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Un guión al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. Una línea discontinua indica un enlace opcional. Un prefijo como "C_{u-v}" o (C_u-C_v) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0019] *Alifático*: como se utiliza en el presente documento, "alifático" se refiere a cualquier grupo derivado de un hidrocarburo lineal o ramificado, incluidos alquilos, alquenos y alquinos. Los grupos alifáticos incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilos como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), butilos como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metilpropan-1-ilo (isobutilo), 2-metilpropan-2-ilo (t-butilo), pentilos, hexilos, octilos, decilos, etenilo (vinilo), propenilo (alilo), 1-butenilo, 1,3-butadienilo, etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), (*E*)-pent-3-en-1-ino y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alifático tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono, o de aproximadamente 1 a 4 átomos de carbono.

[0020] *Alquilo*: Como se utiliza en este documento, el término "alquilo" se refiere a cualquier grupo derivado de un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Los grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (iso-propilo), butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metilpropan-1-ilo (iso-butilo), 2-metilpropan-2-ilo (t-butilo), pentilos, hexilos, octilos, decilos y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 4 átomos de carbono.

[0021] *Alquenilo*: como se utiliza en el presente documento, "alquenilo" se refiere a cualquier grupo derivado de un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo incluyen, entre otros, etenilo (vinilo), propenilo (alilo), 1-butenilo, 1,3-butadienilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquenilo tiene de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 4 átomos de carbono.

[0022] *Alquinilo*: como se utiliza en el presente documento, "alquinilo" se refiere a cualquier grupo derivado de un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un triple enlace carbono-carbono e incluye aquellos grupos que tienen un triple enlace y un doble enlace. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a etinilo ($\text{-C}\equiv\text{CH}$), propargilo ($\text{-CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), (*E*)-pent-3-en-1-ino y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquinilo tiene de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 4 átomos de carbono.

[0023] *Arilo*: Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "arilo" utilizado solo o como parte de una fracción mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en los que cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros de anillo. El término "arilo" se puede utilizar indistintamente con el término "anillo de arilo". En ciertas formas de realización de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos que incluye, pero no se limita a fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", tal como se utiliza en este documento, un grupo en el que un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

[0024] *Carbociclo*: Como se utiliza en el presente documento, el término "carbociclo" o "carbocíclico" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo) o parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, etc.), que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el carbociclo es un monociclo que comprende de 3 a 6 carbonos en el anillo (es decir, carbociclo ($\text{C}_3\text{-C}_6$)). En algunas formas de realización, el término carbociclo incluye carbociclos multicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo, siempre que el anillo individual más grande de un carbociclo multicíclico tenga 7 átomos de carbono.

[0025] *Cicloalquilo*: como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico. Los ejemplos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y similares.

[0026] *Halo o halógeno*: como se utiliza en este documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

[0027] *Heteroalifático*: Como se utiliza en el presente documento, el término "heteroalifático" se refiere a un grupo alifático en el que uno o más de los átomos de carbono se reemplazan cada uno independientemente con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, S y Si. Un heteroátomo puede estar opcionalmente oxidado o alquilado. Un heteroátomo puede estar colocado en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en una posición en la que el grupo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a $\text{-CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $\text{-S}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, -CHCHOCH_3 , $\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{-CH}_2\text{CHNOCH}_3$, $\text{-CHCHN}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{NHOCH}_3$ y $\text{-CH}_2\text{OS}(\text{CH}_3)_3$.

[0028] *Heteroalquilo*: Como se utiliza en el presente documento, el término "heteroalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono se reemplazan cada uno independientemente con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, S y Si. Un heteroátomo puede estar opcionalmente oxidado o alquilado. Un heteroátomo puede colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en una posición en la que el grupo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a $\text{-CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $\text{-S}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, -CHCHOCH_3 , $\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{-CH}_2\text{CHNOCH}_3$, $\text{-CHCHN}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{NHOCH}_3$ y $\text{-CH}_2\text{OS}(\text{CH}_3)_3$.

[0029] *Heteroarilo*: Como se utiliza en este documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno independientemente con el mismo heteroátomo o con uno diferente, como se definió anteriormente. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a grupos derivados de acridina, benzoimidazol, benzotiofeno, benzofurano, benzoxazol, benzotiazol, carbazol, carbolina, cinolina, furano, imidazol, imidazopiridina, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo heteroarilo tiene de 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo, de 5 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, de 5 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, de 5 a 10 átomos de carbono.

[0030] Heteroátomo: El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

[0031] Heterociclo: Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo" se refieren a un único anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado con al menos un heteroátomo, tal como se definió anteriormente. Los heterociclos incluyen, entre otros, grupos derivados de acetidina, aziridina, imidazolidina, morfina, oxirano (epóxido), oxetano, piperazina, piperidina, pirazolidina, piperidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, N-bromopirrolidina, N-cloropiperidina y similares.

[0032] Opcionalmente sustituido: Los compuestos descritos pueden contener fracciones "opcionalmente sustituidas". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en este documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en ciertas formas de realización, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en este documento.

[0033] A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^0$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^0$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^0)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, que puede sustituirse por R^0 ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, que puede sustituirse por R^0 ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, que puede sustituirse por R^0 ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ piridilo, que puede sustituirse por R^0 ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^0)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})\text{R}^0$; $-\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{S})\text{R}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})\text{NR}^0_2$; $-\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{S})\text{NR}^0_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$; $-\text{N}(\text{R}^0)\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})\text{R}^0$; $-\text{N}(\text{R}^0)\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})\text{NR}^0_2$; $-\text{N}(\text{R}^0)\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^0$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^0_3$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^0$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^0_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^0_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^0$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^0_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^0)\text{R}^0$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^0$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^0$; $-\text{C}(\text{NOR}^0)\text{R}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^0$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^0$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^0_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^0$; $-\text{N}(\text{R}^0)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^0_2$; $-\text{N}(\text{R}^0)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^0$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^0_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^0$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^0_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^0_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^0)_2$; SiR^0_3 ; $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{O}-\text{N}(\text{R}^0)_2$; o $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^0)_2$, en donde cada R^0 puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ -(anillo heteroarílico de 5-6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arílico de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R^0 , tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arílico de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido como se define a continuación.

[0034] A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes monovalentes adecuados en R^0 (o el anillo formado al tomar dos ocurrencias independientes de R^0 junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^*$, $-(\text{haloR}^*)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^*$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^*)_2$, $-\text{O}(\text{haloR}^*)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^*$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^*$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^*_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^*_3$, $-\text{OSiR}^*_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^*$, $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ lineal o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$, o $-\text{SSR}^*$ donde cada R^* no está sustituido o, cuando va precedido de "halo", está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de entre un anillo alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R^0 incluyen $=\text{O}$ y $=\text{S}$.

[0035] A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^*_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$, $=\text{NR}^*$, $=\text{NOR}^*$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$, o $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$, donde cada aparición independiente de R^* se selecciona entre hidrógeno, un anillo alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$, donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0036] A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-\text{R}^*$, $-(\text{haloR}^*)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^*$, $-\text{O}(\text{haloR}^*)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^*$, $-\text{NR}^*_2$, o $-\text{NO}_2$, donde cada R^* no está sustituido o, cuando está precedido por "halo", está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente

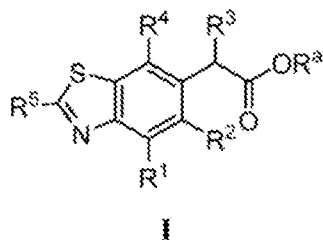
un anillo alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0037] A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)₂R[†], -S(O)₂NR[†]₂, -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂ o -N(R[†])S(O)₂R[†]; en donde cada R[†] es independientemente hidrógeno, un grupo alifático C₁₋₆ que puede estar sustituido como se define a continuación, -OPh no sustituido, o un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arílico de 5-6 miembros no sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R[†], tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arílico de 3-12 miembros no sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0038] A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R[†] son independientemente halógeno, -R^{*}, -(haloR^{*}), -OH, -OR^{*}, -O(haloR^{*}), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR^{*}, -NH₂, -NHR^{*}, -NR^{*}₂, o -NO₂, en donde cada R^{*} no está sustituido o, cuando está precedido por "halo", está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0039] Oxo: como se utiliza en el presente documento, el término "oxo" se refiere a un oxígeno con doble enlace (=O). En los compuestos en los que un grupo oxo está unido a un átomo de nitrógeno sp², se indica un N-óxido.

[0040] *Compuesto proporcionado*: El término "compuesto proporcionado", como se utiliza en este documento, se refiere a un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es H o alquilo (C₁-C₆);

R² es H o alquilo (C₁-C₆);

R^a es H o alquilo (C₁-C₆);

R³ es Oalquilo (C₁-C₆) o Ocicloalquilo (C₁-C₆);

R⁴ es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 8 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 13 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 a 10 R^f;

cada R^f es independientemente halo, R^x, OR^x, SR^x, CN, S(O)R^x, SO₂R^x, OSO₂R^x, N(R^x)₂, NO₂, NR^xC(O)R^x, NR^xC(O)(CO)R^x, NR^xC(O)N(R^x)₂, NR^xC(O)OR^x, N(R^x)S(O)R^x, N(R^x)SO₂R^x, N(R^x)SO₂OR^x, C(O)R^x, C(O)OR^x, OC(O)R^x, OC(O)OR^x, C(O)N(R^x)₂, OC(O)N(R^x)₂, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-8 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o dos R^f en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo;

cada R^x es independientemente H, halo, N(R^y)₂, C(O)OR^y, alifático C₁₋₈, heteroalifático C₁₋₈, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 3-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo opcionalmente sustituido, o dos R^x en el mismo nitrógeno se toman juntos para formar un anillo saturado, parcialmente saturado o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos R^x en el mismo carbono o en carbonos adyacentes se toman opcionalmente juntos para formar un cicloalquilo (C₃-C₆), o un anillo monocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos R^x en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo;

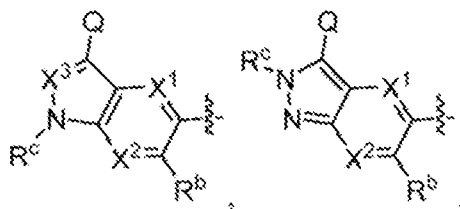
en donde el alifático C₁₋₈, heteroalifático C₁₋₈, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 3-8 miembros o fenilo está

opcionalmente sustituido con 1-5 R^z ;

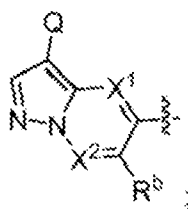
cada R^z es independientemente halo, alifático C_{1-8} o heteroalifático C_{1-8} ;

5 cada R^y es independientemente H o alquilo (C_1-C_6);

R^5 es



o



35 R^b es H o alquilo (C_1-C_6);

R^c es H, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_6), donde R^c está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente entre halo, D, OR^x y $N(R^x)_2$;

40 Q es un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, donde Q está sustituido con 1 a 5 R^e ;

45 cada R^e es un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, donde R^e está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^g ;

50 cada R^g es independientemente halo, R^x , OR^x , $N(R^x)_2$, $C(O)R^x$, $C(O)OR^x$, $OC(O)R^x$, $OC(O)OR^x$, $S(O)_2R^x$, heterocicloalquilo de 3-4 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o dos R^g en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo, o dos R^g en el mismo azufre son se toman juntos opcionalmente para formar un grupo oxo;

X^1 es N o C(H);

X^2 es N o C(H);

55 X^3 es N o C(H).

60 **[0041]** Se debe entender que uno o más átomos de nitrógeno incluidos en cualquiera de los cinco o seis anillos heteroarílicos fusionados de Fórmula I pueden estar presentes en una forma oxidada. Por consiguiente, la invención incluye un compuesto de Fórmula I (tal como se define en el resumen de la invención) o una sal o N-óxido del mismo.

Grupos protectores

65 **[0042]** En el contexto de la presente divulgación, los grupos protectores incluyen fracciones de profármacos y grupos protectores químicos.

[0043] *Grupo protector:* Como se utiliza en el presente documento, la frase "grupo protector" se refiere a una fracción de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. Los grupos protectores químicos y las estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar a la eficiencia de reacciones químicas deseadas, por ejemplo, la formación y ruptura de enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, como la polaridad, la lipofilia (hidrofobicidad) y otras propiedades que se pueden medir con herramientas analíticas comunes. Los intermediarios protegidos químicamente pueden ser biológicamente activos o inactivos.

[0044] Los compuestos protegidos también pueden exhibir propiedades alteradas y, en algunos casos, optimizadas in vitro e in vivo, tales como el paso a través de membranas celulares y la resistencia a la degradación o secuestro enzimático. En esta función, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos pretendidos pueden denominarse profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco parental en un profármaco, por lo que el fármaco parental se libera tras la conversión del profármaco in vivo. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse de manera más eficaz que el fármaco parental, los profármacos pueden poseer una mayor potencia in vivo que el fármaco parental. Los grupos protectores se eliminan in vitro, en el caso de los intermediarios químicos, o in vivo, en el caso de los profármacos. Con los intermediarios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, los alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable que los productos sean farmacológicamente inocuos.

[0045] Los grupos protectores están disponibles, son conocidos y utilizados comúnmente, y se utilizan opcionalmente para evitar reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, es decir, rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión sobre qué grupos proteger, cuándo hacerlo y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependerá de la química de la reacción contra la que se va a proteger (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidativas, reductoras u otras) y la dirección prevista de la síntesis. Los grupos protectores no necesitan ser, y generalmente no son, los mismos si el compuesto se sustituye con múltiples grupos protectores. En general, los grupos protectores se utilizarán para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y, de este modo, evitar reacciones secundarias o facilitar de otro modo la eficiencia sintética. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos libres depende de la dirección prevista de la síntesis y de las condiciones de reacción que se van a encontrar, y puede ocurrir en cualquier orden según lo determine el experto.

[0046] Se pueden proteger varios grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos -OH (ya sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico u otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos expuestos en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son ni éter ni grupos formadores de ésteres, como entenderán los expertos en la materia, y se incluyen con las amidas, que se analizan a continuación.

[0047] Un número muy grande de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y reacciones de escisión química correspondiente se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene") se describe un gran número de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y las reacciones de escisión química correspondientes. Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994). En particular, el Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, el Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, el Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para grupos protectores de ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores de ácidos, consulte Greene.

Estereoisómeros

[0048] Los compuestos de la invención pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono o fósforo quirales. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención incluyen mezclas de todos los estereoisómeros, incluidos enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros.

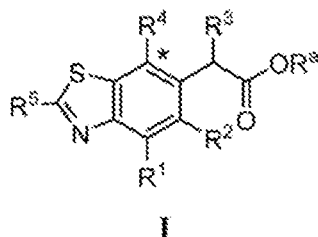
[0049] *Quiral:* como se utiliza en este documento, el término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad de su pareja de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles a su pareja de imagen especular.

[0050] *Diastereoisómero:* Tal como se utiliza en el presente documento, el término "diastereoisómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros o ejes de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereoisómeros suelen tener diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, como la electroforesis y la cromatografía.

[0051] *Enantiómero*: como se utiliza en este documento, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

[0052] *Estereoisómeros*: Como se utiliza en este documento, el término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

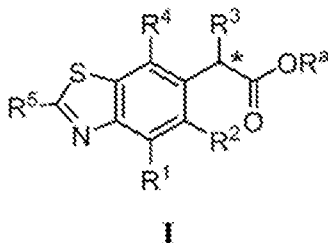
[0053] En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención existen como atropisómeros. Por ejemplo, los atropisómeros pueden existir cuando R⁴ de la Fórmula I es, por ejemplo, fenilo, y ciertos patrones de sustitución están presentes en el anillo de fenilo, con dicha quiralidad ocurriendo en el sitio indicado a continuación con un asterisco:



[0054] En algunas formas de realización, la quiralidad que resulta de los atropisómeros (por ejemplo, en la posición del asterisco representada anteriormente en la Fórmula I) puede ser una característica de compuestos particulares de la invención. En algunas formas de realización, la invención puede incluir todos los atropisómeros de un compuesto particular. En algunas formas de realización, la invención puede incluir mezclas de dos o más atropisómeros; en algunas de dichas formas de realización, la invención puede incluir mezclas que están enriquecidas en uno o más atropisómeros particulares en comparación con uno o más atropisómeros diferentes. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un único atropisómero de compuestos particulares descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, un atropisómero particular, o mezcla de los mismos, puede caracterizarse por una o más características, propiedades o actividades, como se describe en el presente documento.

[0055] En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son más del 50 % de un único atropisómero en la posición del asterisco. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son al menos el 60 % de un único atropisómero en la posición del asterisco. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son al menos el 70 % de un único atropisómero en la posición del asterisco. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son al menos el 80 % de un único atropisómero en la posición del asterisco. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son al menos el 90 % de un único atropisómero en la posición del asterisco. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son al menos el 95 % de un único atropisómero en la posición del asterisco. En algunas formas de realización, la estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco como se muestra anteriormente para los compuestos de la invención (por ejemplo, compuestos de Fórmula I) está en la configuración (R). En algunas formas de realización, la estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco como se muestra arriba para los compuestos de la invención (por ejemplo, compuestos de Fórmula I) está en la configuración (S).

[0056] En algunas formas de realización, la estereoquímica de los compuestos de la invención ocurre en el carbono que lleva el sustituyente R³, como se marca con un asterisco en la fórmula a continuación.



[0057] En algunas formas de realización, la estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco como se muestra en la fórmula anterior para los compuestos de la invención está en la configuración (S). En algunas formas de realización, la estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco como se muestra en la fórmula anterior para los compuestos de la invención está en la configuración (R).

[0058] En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son más del 50 % de un solo estereoisómero para el carbono en la posición del asterisco. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son al menos el 60 % de un solo estereoisómero para el carbono en la posición del asterisco. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son al menos el 70 % de un solo estereoisómero para el carbono en la posición del asterisco. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son al menos el 80 % de un solo

estereoisómero para el carbono en la posición del asterisco. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son al menos el 90 % de un solo estereoisómero para el carbono en la posición del asterisco. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son al menos el 95 % de un solo estereoisómero para el carbono en la posición del asterisco.

[0059] Un experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y otras fracciones de los compuestos descritos en el presente documento deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos descritos en el presente documento que tienen dicha estabilidad se contemplan como que caen dentro del alcance de la presente invención.

[0060] Se debe entender que para los compuestos descritos en el presente documento cuando un enlace se dibuja de una manera no estereoquímica (por ejemplo, plano), el átomo al que está unido el enlace incluye todas las posibilidades estereoquímicas. También se debe entender que cuando un enlace se dibuja de una manera estereoquímica (por ejemplo, en negrita, en negrita-cuña, discontinua o discontinua-cuña), el átomo al que está unido el enlace estereoquímico tiene la estereoquímica que se muestra a menos que se indique lo contrario.

[0061] Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en el presente documento generalmente siguen las siguientes: S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, se utilizan los prefijos (D y L) o (R y S) para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, donde (-) o l significan que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede darse cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

[0062] En algunas formas de realización, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, en algunas formas de realización, uno o más centros quirales evidentes a partir de las representaciones se proporcionan como isómeros quirales o mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus parejas enantioméricas o diastereoméricas, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se pueden separar en isómeros individuales, sustancialmente ópticamente puros a través de técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con adjuntos ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguida de la conversión de nuevo a las sustancias ópticamente activas. En algunas formas de realización, un isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con un estereoisómero apropiado de un material de partida deseado.

[0063] En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento también pueden existir como isómeros tautoméricos. Aunque solo se puede representar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros de eno-amina para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

Sales e hidratos

[0064] *Farmacéuticamente aceptable*: como se utiliza en este documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" con respecto a una sustancia se refiere a aquella sustancia que generalmente se considera segura y adecuada para su uso sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

[0065] *Sal farmacéuticamente aceptable*: En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado en el presente documento se utiliza en forma de sal. Como se utiliza en el presente documento, la frase "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse en una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares, y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta

definición las sales de amonio y de amonio sustituido o cuaternizado. Se pueden encontrar listas representativas no limitativas de sales farmacéuticamente aceptables en S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21.^a edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, (2005), en la pág. 732, Tabla 38-5.

[0066] Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (donde X es alquilo C_1-C_4). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto que contiene un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (donde X se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo C_1-C_4).

[0067] Para uso terapéutico, las sales de ingredientes activos de compuestos divulgados en este documento serán típicamente farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, en algunas formas de realización, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto divulgado en este documento. Todas las sales, ya sean derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

[0068] Las sales metálicas se pueden preparar haciendo reaccionar un hidróxido metálico con un compuesto divulgado en este documento. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+ , Na^+ y K^+ . Una sal metálica menos soluble se puede precipitar a partir de la solución de una sal más soluble mediante la adición de un compuesto metálico adecuado.

[0069] Además, se pueden formar sales a partir de la adición ácida de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, tales como aminas. Finalmente, debe entenderse que las composiciones de la presente invención comprenden compuestos descritos en la presente invención en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con agua como en hidratos. En algunas formas de realización, los hidratos incluyen un compuesto descrito en la presente invención con cantidades estequiométricas de agua.

[0070] *Sujetos:* Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "sujeto" y "sujetos" se refieren a seres humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, ganados, caballos, ovejas, cabras y cerdos), animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, hamsters, conejillos de indias, cerdos, conejos, perros y monos) y similares.

[0071] *Cantidad terapéuticamente efectiva:* Tal como utilizado en este documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de una sustancia (por ejemplo, un agente terapéutico, una composición y/o una formulación) que provoca una respuesta biológica deseada cuando se administra como parte de un régimen terapéutico. En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia es una cantidad que es suficiente, cuando se administra a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección, para tratar, diagnosticar, prevenir y/o retrasar la aparición de la enfermedad, trastorno y/o afección. Como apreciarán los expertos en la materia, la cantidad eficaz de una sustancia puede variar en función de factores como el resultado biológico deseado, la sustancia que se va a administrar, la célula o el tejido diana, etc. Por ejemplo, la cantidad eficaz de un compuesto en una formulación para tratar una enfermedad, trastorno o afección es la cantidad que alivia, mejora, alivia, inhibe, previene, retrasa la aparición, reduce la gravedad o reduce la incidencia de uno o más síntomas o características de la enfermedad, trastorno o afección. En algunas formas de realización, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz en una dosis única; en algunas formas de realización, se requieren múltiples dosis unitarias para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz.

[0072] *Tratamiento:* como se utiliza en este documento, los términos "tratar" y "tratamiento" de una enfermedad incluye lo siguiente:

1) prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta ni muestra síntomas de la enfermedad,

2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, o

3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos.

Isótopos

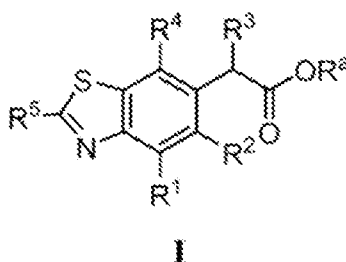
[0073] Un experto en la materia entenderá que, en algunas formas de realización, esta invención también incluye cualquier compuesto reivindicado que pueda enriquecerse en cualquiera o todos los átomos por encima de las proporciones isotópicas naturales con uno o más isótopos tales como, entre otros, deuterio (^2H o D). Como ejemplo no limitativo, un grupo $-\text{CH}_3$ puede sustituirse por $-\text{CD}_3$.

Formas

[0074] Se contempla que los compuestos proporcionados pueden existir en una variedad de formas físicas. Por ejemplo, los compuestos proporcionados pueden estar en solución, suspensión o en forma sólida. En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado está en forma sólida. En dichas formas de realización, un compuesto proporcionado puede ser amorfo, cristalino o una mezcla de los mismos.

Compuestos de Fórmula I

[0075] La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^2 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^3 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^4 es Oalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o Ocicloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^5 es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 8 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 13 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde R^5 está opcionalmente sustituido con 1 a 10 R^f ;

cada R^f es independientemente halo, R^x , OR^x , SR^x , CN , S(O)R^x , SO_2R^x , OSO_2R^x , $\text{N(R}^x)_2$, NO_2 , $\text{NR}^x\text{C(O)R}^x$, $\text{NR}^x\text{C(O)(CO)R}^x$, $\text{NR}^x\text{C(O)N(R}^x)_2$, $\text{NR}^x\text{C(O)OR}^x$, $\text{N(R}^x)\text{S(O)R}^x$, $\text{N(R}^x)\text{SO}_2\text{R}^x$, $\text{N(R}^x)\text{SO}_2\text{OR}^x$, C(O)R^x , C(O)OR^x , OC(O)R^x , OC(O)OR^x , $\text{C(O)N(R}^x)_2$, $\text{OC(O)N(R}^x)_2$, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 8 miembros

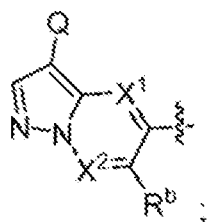
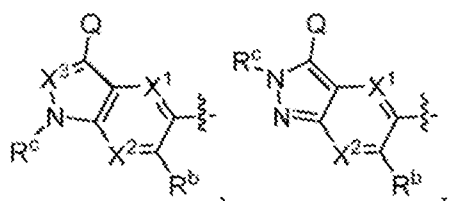
que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o dos R^f en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo;

cada R^x es independientemente H, halo, $\text{N(R}^y)_2$, C(O)OR^y , alifático C_{1-8} , heteroalifático C_{1-8} , cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), heterocicloalquilo de 3-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo opcionalmente sustituido, o dos R^x en el mismo nitrógeno se toman juntos para formar un anillo saturado, parcialmente saturado o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos R^x en el mismo carbono o en carbonos adyacentes se toman opcionalmente juntos para formar un cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), o un anillo monocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos R^x en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo; en donde el alifático C_{1-8} , heteroalifático C_{1-8} , cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), heterocicloalquilo de 3-8 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 R^z ;

cada R^z es independientemente halo, alifático C_{1-8} o heteroalifático C_{1-8} ;

cada R^y es independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^5 es



R^b es H o alquilo (C_1-C_6);

R^c es H, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_6),

donde R^c está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente entre halo, D, OR^x y $N(R^x)_2$;

Q es un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico fusionado, espirocíclico o puenteado, saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, donde Q está sustituido con 1 a 5 R^z .

cada R^e es un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, donde R^e está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^g ;

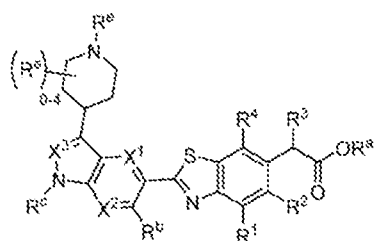
cada R^g es independientemente halo, R^x , OR^x , $N(R^x)_2$, $C(O)R^x$, $C(O)OR^x$, $OC(O)R^x$, $OC(O)OR^x$, $S(O)_2R^x$, heterocicloalquilo de 3-4 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o dos R^g en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo, o dos R^g en el mismo azufre se toman juntos opcionalmente para formar un grupo oxo;

X^1 es N o C(H);

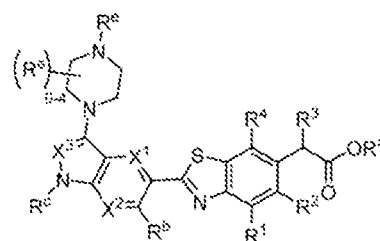
X^2 es N o C(H);

X^3 es N o C(H).

[0080] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



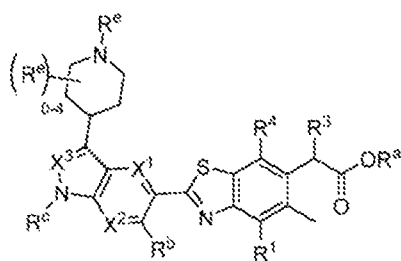
II



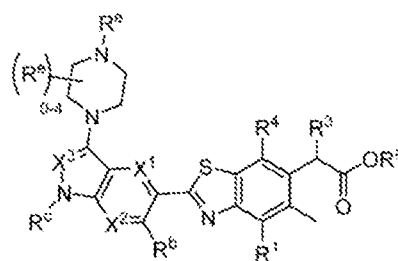
III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^b , R^c , R^e , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0081] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



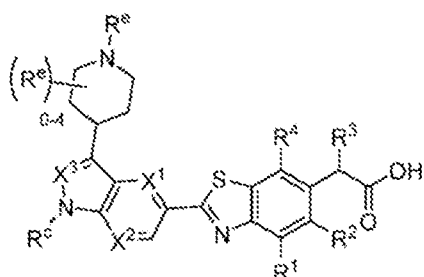
II-a



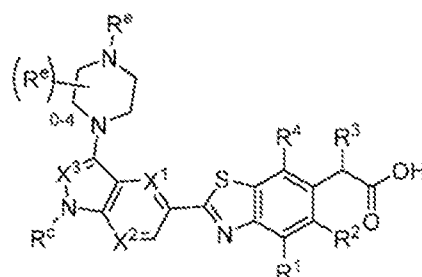
III-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 , R^3 , R^4 , R^a , R^b , R^c , R^e , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0082] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



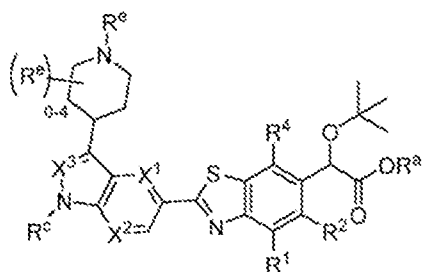
II-b



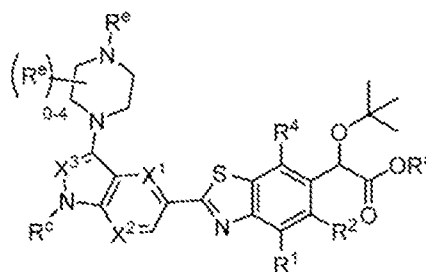
III-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^c , R^e , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0083] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



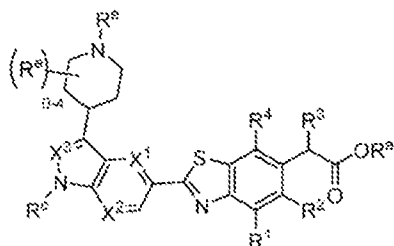
II-c



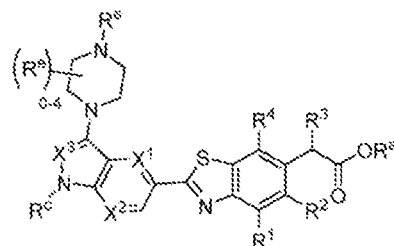
III-c

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 , R^2 , R^4 , R^a , R^c , R^e , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0084] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



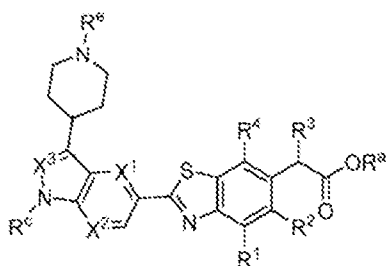
II-d



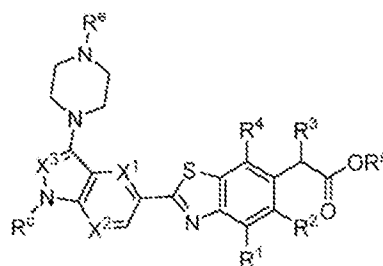
III-d

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^c , R^e , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0085] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



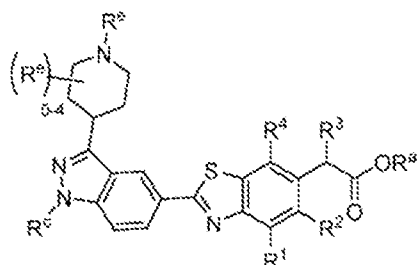
II-e



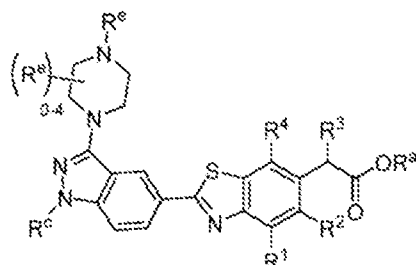
III-e

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^c , R^e , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0086] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



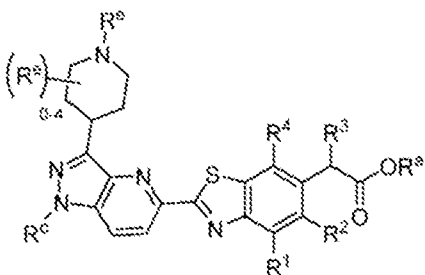
II-f



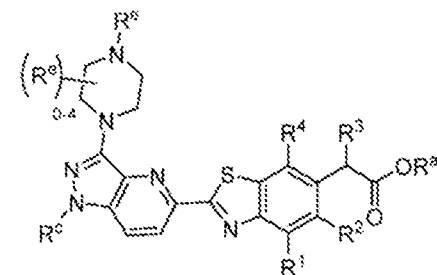
III-f

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^c y R^e son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0087] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



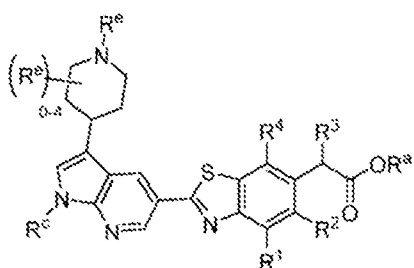
II-g



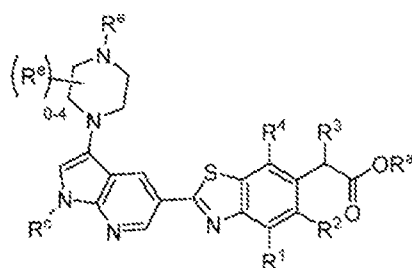
III-g

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^c y R^e son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0088] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



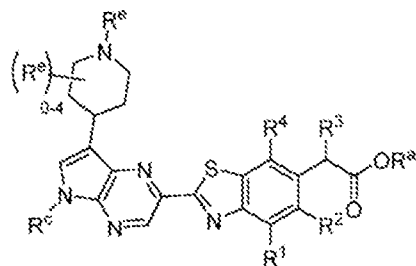
II-h



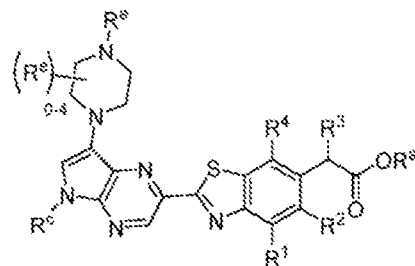
III-h

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^c y R^e son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0089] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



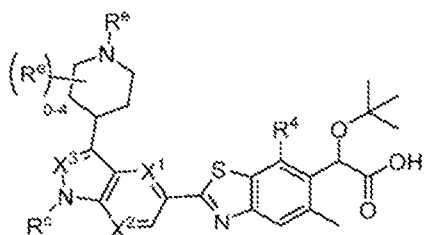
II-i



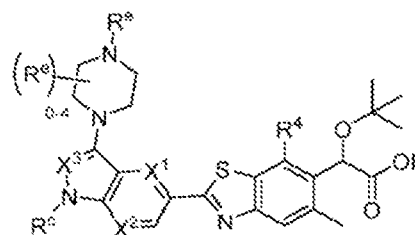
III-i

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^c y R^e son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0090] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



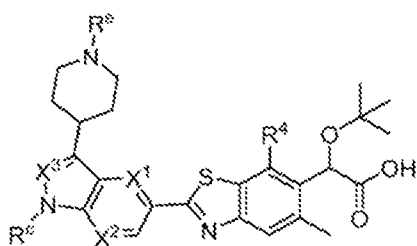
II-j



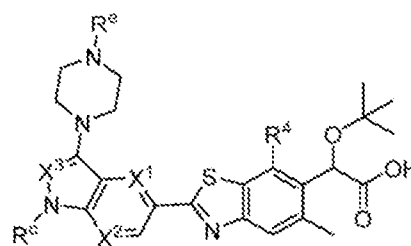
III-j

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^4 , R^c , R^e , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0091] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



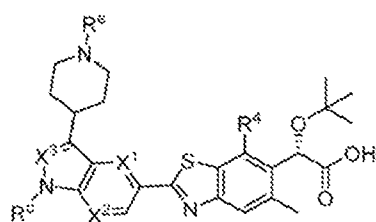
II-k



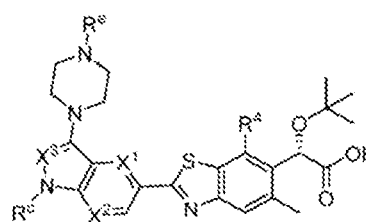
III-k

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^4 , R^c , R^e , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0092] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



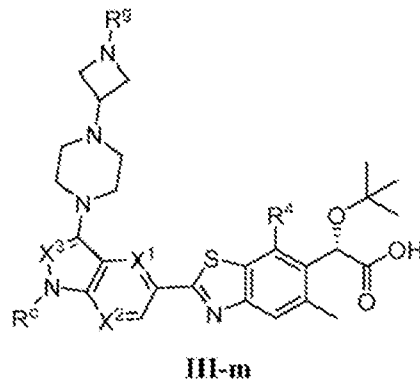
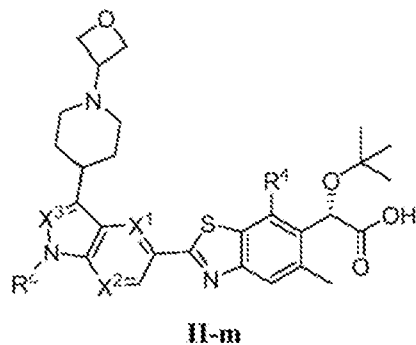
II-l



III-l

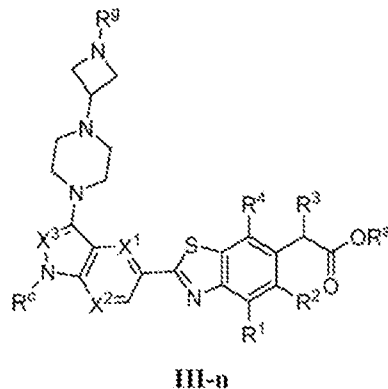
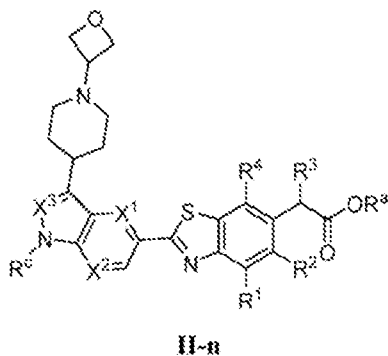
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^4 , R^c , R^e , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0093] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



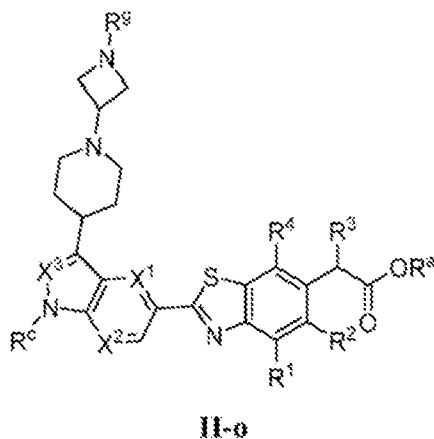
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^4 , R^c , R^g , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0094] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:



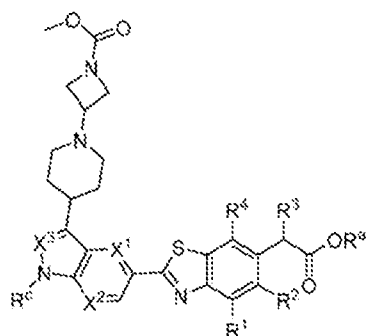
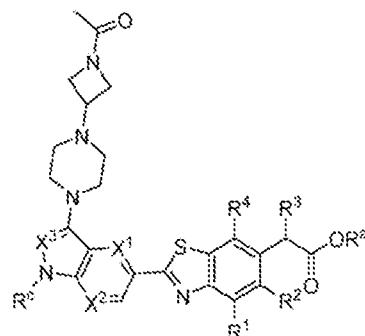
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^c , R^g , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0095] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^c , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

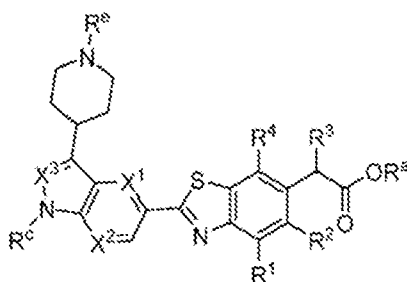
[0096] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las siguientes fórmulas:

**II-p****III-p**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^c , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0097] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es de cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente y uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^b , R^c , R^e , X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento.

[0098] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado es de fórmula **II-e**:

**II-e**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^1 , X^2 y X^3 son como se definen y describen anteriormente y en este documento, en donde:

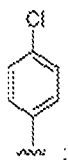
R^1 es H;

R^2 es alquilo (C_1 - C_6);

R^a es H;

R^3 es Oalquilo (C_1 - C_6);

R^4 es



R^c es alquilo (C_1 - C_6) o cicloalquilo (C_3 - C_6), donde R^c está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente entre halo, D, OR^x y $N(R^x)_2$;

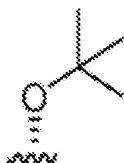
R^e es un heterocicloalquilo de 4 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre N o O, donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-2 R^g ;

cada R^g es independientemente $C(O)R^x$ o $C(O)OR^x$; y

cada R^x es independientemente alifático C_{1-8} .

[0099] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado es de fórmula **II-e**, en donde X^1 es N, X^2 es C(H) y X^3 es N. En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado es de fórmula **II-e**, en donde X^1 es C(H), X^2 es C(H) y X^3 es N. En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado es de fórmula **II-e**, en donde X^1 es C(H), X^2 es N y X^3 es C(H). En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado es de fórmula **II-e**, en donde X^1 es N, X^2 es N y X^3 es C(H).

[0100] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado es de fórmula **II-e**, donde R^3 es

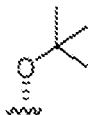


[0101] Como se definió de manera general anteriormente, R^1 es H o alquilo (C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^1 es H. En algunas formas de realización, R^1 es alquilo (C_1-C_6). En algunas de dichas formas de realización, R^1 es metilo, etilo, propilo o butilo.

[0102] Como se definió de manera general anteriormente, R^2 es H o alquilo (C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^2 es H. En algunas formas de realización, R^2 es alquilo (C_1-C_6). En algunas de dichas formas de realización, R^2 es metilo, etilo, propilo o butilo. En algunas de dichas formas de realización, R^2 es metilo.

[0103] Como se definió de manera general anteriormente, R^a es H o alquilo (C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^a es H. En algunas formas de realización, R^a es alquilo (C_1-C_6). En algunas de dichas formas de realización, R^a es metilo, etilo, propilo o butilo.

[0104] Como se definió en general anteriormente, R^3 es Oalquilo (C_1-C_6) u Ocicloalquilo (C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^3 es OMe, OEt, O-*n*Pr, O-*i*Pr, O-*i*Bu, O-*n*Bu, O-*s*Bu, O-*t*Bu u O-ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^3 es O-*n*Pr, O-*i*Pr u O-*t*Bu. En ciertas formas de realización, R^3 es O-*t*Bu. En ciertas formas de realización, R^3 es O-ciclopropilo. En ciertas formas de realización, R^3 es



[0105] Como se definió generalmente anteriormente, R^4 es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8-13 miembros que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde R^4 está opcionalmente sustituido con 1-10 R^i ;

[0106] En algunas formas de realización, R^4 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R^4 es un anillo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R^4 es un anillo monocíclico saturado de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R^4 es un anillo carbociclo monocíclico saturado de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

[0107] En algunas formas de realización, R^4 es un anillo monocíclico parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R^4 es un anillo monocíclico parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R^4 es un anillo monocíclico parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido de 0 a 2 heteroátomos independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R^4 es un carbociclo monocíclico parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido.

[0108] En algunas formas de realización, R^4 es un anillo arilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización,

R⁴ es un anillo arilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R⁴ es un anillo arilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R⁴ es un anillo heteroarílico de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R⁴ es un anillo heteroarílico de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R⁴ es fenilo sustituido en la posición para con respecto a la posición de conexión con el resto del compuesto.

[0109] En ciertas formas de realización, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 halo. En ciertas formas de realización, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 cloro. En ciertas formas de realización, R⁴ es fenilo sustituido con un cloro. En ciertas formas de realización, R⁴ es



[0110] En algunas formas de realización, R⁴ es un anillo bicíclico o tricíclico saturado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R⁴ es un anillo bicíclico o tricíclico saturado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R⁴ es un carbociclo bicíclico o tricíclico saturado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido.

[0111] En algunas formas de realización, R⁴ es un anillo bicíclico o tricíclico parcialmente insaturado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R⁴ es un anillo bicíclico o tricíclico parcialmente insaturado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido de 0 a 3 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R⁴ es un anillo bicíclico o tricíclico parcialmente insaturado de 8 a 13 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R⁴ es un carbociclo bicíclico o tricíclico parcialmente insaturado de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido.

[0112] En algunas formas de realización, R⁴ es un arilo bicíclico o tricíclico de 8-13 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R⁴ es un anillo bicíclico o tricíclico arílico de 8 a 13 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R⁴ es un anillo bicíclico arílico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0113] Como se definió generalmente anteriormente, R⁴ está opcionalmente sustituido con 1-10 R^f. En algunas formas de realización, R⁴ está opcionalmente sustituido con 1-8 R^f. En algunas formas de realización, R⁴ está opcionalmente sustituido con 1-6 R^f. En algunas formas de realización, R⁴ está opcionalmente sustituido con 1-4 R^f. En algunas formas de realización, R⁴ está opcionalmente sustituido con 1-2 R^f. En algunas formas de realización, R⁴ está opcionalmente sustituido con un R^f.

[0114] Como se definió de manera general anteriormente, cada R^f es independientemente halo, R^x, OR^x, SR^x, CN, S(O)R^x, SO₂R^x, OSO₂R^x, N(R^x)₂, NO₂, NR^xC(O)R^x, NR^xC(O)(CO)R^x, NR^xC(O)N(R^x)₂, NR^xC(O)OR^x, N(R^x)S(O)R^x, N(R^x)SO₂R^x, N(R^x)SO₂OR^x, C(O)R^x, C(O)OR^x, OC(O)R^x, OC(O)OR^x, C(O)N(R^x)₂, OC(O)N(R^x)₂, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o dos R^f en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo.

[0115] En algunas formas de realización, cada R^f es independientemente halo, R^x, OR^x, SR^x, CN, S(O)R^x, SO₂R^x, OSO₂R^x, N(R^x)₂, NO₂, NR^xC(O)R^x, NR^xC(O)(CO)R^x, NR^xC(O)N(R^x)₂, NR^xC(O)OR^x, N(R^x)S(O)R^x, N(R^x)SO₂R^x, N(R^x)SO₂OR^x, C(O)R^x, C(O)OR^x, OC(O)R^x, OC(O)OR^x, C(O)N(R^x)₂, OC(O)N(R^x)₂. En algunas formas de realización, cada R^f es independientemente halo, R^x, OR^x, SR^x, CN o dos R^f en el mismo carbono se toman juntos opcionalmente para formar un grupo oxo. En algunas formas de realización, cada R^f es independientemente R^x. En algunas formas de realización, cada R^f es independientemente halo. En algunas formas de realización, cada R^f es independientemente cloro.

[0116] En algunas formas de realización, cada R^f es independientemente un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0117] En algunas formas de realización, R^4 es fenilo sustituido con 1-5 grupos R^f . En ciertas formas de realización, R^4 es fenilo sustituido con un grupo R^f . En ciertas formas de realización, R^4 es fenilo sustituido con dos grupos R^f . En ciertas formas de realización, R^4 es fenilo sustituido con tres grupos R^f . En ciertas formas de realización, R^4 es fenilo sustituido con cuatro grupos R^f . En ciertas formas de realización, R^4 es fenilo sustituido con cinco grupos R^f .

[0118] En algunas formas de realización, R^4 es una fracción R^4 divulgada en la Publicación de Patente de EE. UU. N.º 2014/0045818 o en la Publicación de Patente de EE. UU. N.º 2013/0281433.

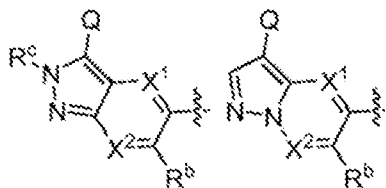
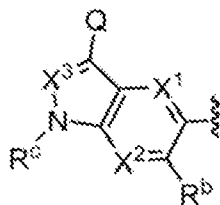
[0119] Como se definió generalmente anteriormente, cada R^x es independientemente H, halo, $N(R^y)_2$, $C(O)OR^y$, alifático C_{1-8} , heteroalifático C_{1-8} , cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 3-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo opcionalmente sustituido, o dos R^x en el mismo nitrógeno se toman juntos para formar un anillo saturado, parcialmente saturado o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos R^x en el mismo carbono o en carbonos adyacentes se toman juntos opcionalmente para formar un cicloalquilo (C_3-C_6), o un anillo monocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos R^x en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo, en donde el alifático C_{1-8} , heteroalifático C_{1-8} , cicloalquilo (C_3-C_6), heterocicloalquilo de 3-8 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 R^z .

[0120] En algunas formas de realización, cada R^x es independientemente H, halo, $N(R^y)_2$, $C(O)OR^y$, alifático C_{1-8} o heteroalifático C_{1-8} . En algunas formas de realización, cada R^x es independientemente H o alifático C_{1-8} . En algunas formas de realización, cada R^x es H.

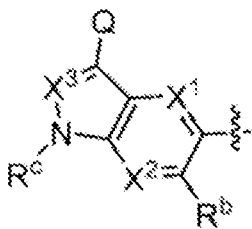
[0121] Como se definió de manera general anteriormente, cada R^z es independientemente halo, alifático C_{1-8} o heteroalifático C_{1-8} .

[0122] Como se definió en general anteriormente, cada R^y es independientemente H o alquilo (C_1-C_6). En algunas formas de realización, cada R^y es H. En algunas formas de realización, cada R^y es independientemente alquilo (C_1-C_6).

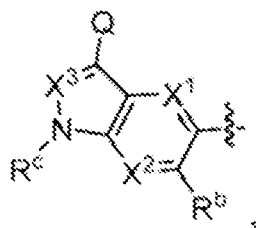
[0123] Como se define de manera general anteriormente, R^5 es:



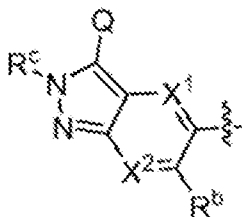
[0124] En ciertas formas de realización, R^5 es



En algunas de dichas formas de realización, X^1 es N. En algunas de estas formas de realización, X^2 no es N. En algunas de estas formas de realización, X^3 es N. En algunas de estas formas de realización, cuando X^3 es N, X^1 también es N. En algunas de estas formas de realización, cuando X^3 es N, X^2 es C(H). En ciertas formas de realización, cuando R^5 es

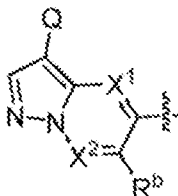


5

10 X^1 es N, X^2 es C(H) y X^3 es N.[0125] En algunas formas de realización, R^5 es

15

20

[0126] En algunas formas de realización, R^5 es

25

30

[0127] Como se definió anteriormente, Q es un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico condensado, espirocíclico o puentado saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde Q está sustituido con 1 a 5 R^e .

35

[0128] En algunas formas de realización, Q es un heterocicloalquilo monocíclico saturado de 4-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde Q está sustituido con 1-2 R^e . En algunas formas de realización, Q es un heterocicloalquilo monocíclico saturado de 5-6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde Q está sustituido con 1-2 R^e . En algunas formas de realización, Q es un heterocicloalquilo monocíclico saturado de 5-6 miembros que contiene un nitrógeno, en donde Q está sustituido con 1-2 R^e . En algunas formas de realización, Q es un heterocicloalquilo monocíclico saturado de 5 miembros que contiene un nitrógeno, en donde Q está sustituido con un R^e . En algunas de dichas formas de realización, Q está N-sustituido. En algunas formas de realización, Q es un heterocicloalquilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene un nitrógeno, en donde Q está sustituido con un R^e . En algunas de dichas formas de realización, Q está N-sustituido.

40

45

[0129] En algunas formas de realización, Q tiene la siguiente fórmula:



50

[0130] En algunas formas de realización, Q es un heterocicloalquilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde Q es bicíclico con puente. En algunas formas de realización, Q es un heterocicloalquilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde Q es espirocíclico.

55

60

[0131] Como se definió de manera general anteriormente, R^b es H o alquilo (C_1-C_6). En algunas formas de realización, R^b es H. En algunas formas de realización, R^b es alquilo (C_1-C_6). En algunas de dichas formas de realización, R^b es metilo, etilo, propilo o butilo.

[0132] Como se definió generalmente anteriormente, R^c es H, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_6), donde R^c está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente entre halo, D, OR^x y $N(R^x)_2$.

65

[0133] En algunas formas de realización, R^c es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente de halo, D, OR^x y $N(R^x)_2$. En algunas formas de realización, R^c es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halo, D, OR^x y $N(R^x)_2$. En algunas formas de realización, R^c es metilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de halo, D, OR^x y $N(R^x)_2$. En algunas formas de realización, R^c es metilo. En algunas formas de realización, R^c es metilo opcionalmente sustituido con 1-3 flúor. En algunas formas de realización, R^c es metilo opcionalmente sustituido con tres flúor. En algunas formas de realización, R^c es metilo opcionalmente sustituido con dos flúor. En algunas formas de realización, R^c es metilo opcionalmente sustituido con un flúor. En algunas formas de realización, R^c es etilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre halo, D, OR^x y $N(R^x)_2$. En algunas formas de realización, R^c es etilo. En algunas formas de realización, R^c es propilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre halo, D, OR^x y $N(R^x)_2$. En algunas formas de realización, R^c es propilo. En algunas formas de realización, R^c es ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre halo, D, OR^x y $N(R^x)_2$. En algunas formas de realización, R^c es ciclopropilo.

[0134] Como se definió anteriormente, cada R^e es un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, donde R^e está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^g .

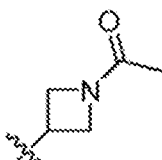
[0136] En algunas formas de realización, un R^e es independientemente un heterocicloalquilo de 3-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-5 R^g . En algunas formas de realización, un R^e es independientemente un heterocicloalquilo de 3-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-3 R^g . En algunas formas de realización, un R^e es independientemente un heterocicloalquilo de 3-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-2 R^g . En algunas formas de realización, un R^e es independientemente un heterocicloalquilo de 3-6 miembros no sustituido que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0137] En algunas formas de realización, un R^e es independientemente un heterocicloalquilo de 3-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, en donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-5 R^g . En algunas formas de realización, un R^e es independientemente un heterocicloalquilo de 3-6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno y oxígeno, en donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-3 R^g . En algunas de dichas formas de realización, un R^e es independientemente un heterocicloalquilo de 3-6 miembros que contiene nitrógeno. En algunas de dichas formas de realización, un R^e es independientemente un heterocicloalquilo de 3-6 miembros que contiene oxígeno.

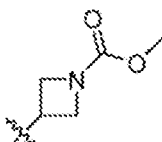
[0138] En algunas formas de realización, un R^e es independientemente un heterocicloalquilo de 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-5 R^g . En algunas de dichas formas de realización, R^e es acetidina, en donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-5 R^g . En algunas de dichas formas de realización, R^e es acetidina, en donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-2 R^g . En algunas de dichas formas de realización, R^e es acetidina N-sustituida. En ciertas formas de realización, R^e es



En ciertas formas de realización, R^e es



o



En algunas formas de realización, un R^e es independien independientemente oxetano, en donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^g. En algunas formas de realización, un R^e es independientemente oxetano, en donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-2 R^g. En algunas formas de realización, un R^e es



En algunas formas de realización, un R^e es tietano, en donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-5 Rⁱ. En algunas formas de realización, R^e es



[0139] Como se describió anteriormente y en este documento, en algunas formas de realización, cada R^g independientemente halo, R^x, OR^x, N(R^x)₂, C(O)R^x, C(O)OR^x, OC(O)R^x, OC(O)OR^x, S(O)₂R^x, heterocicloalquilo de 3-4 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o dos R^g en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo, o dos R^g en el mismo azufre se toman juntos opcionalmente para formar un grupo oxo;

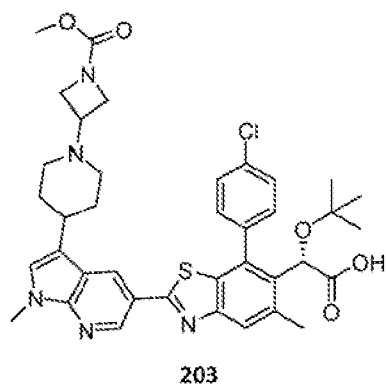
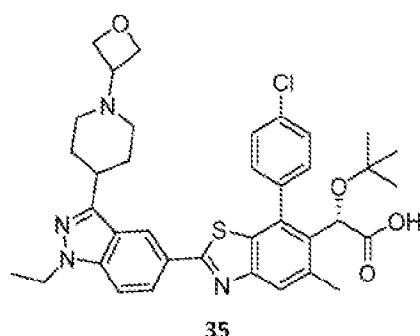
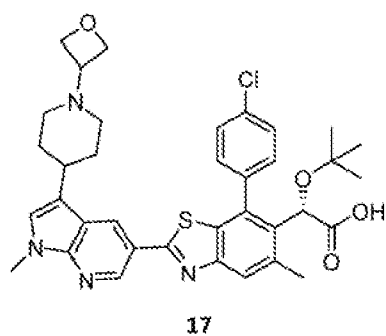
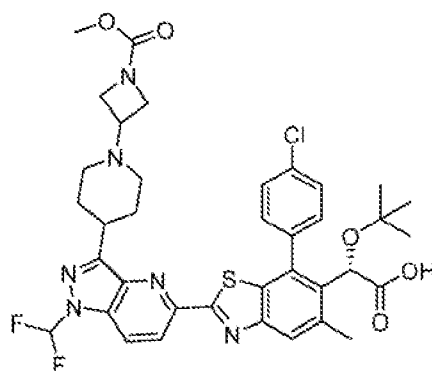
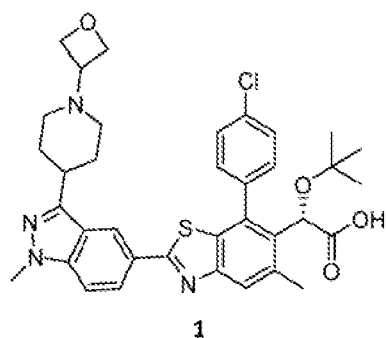
[0140] Como se describió anteriormente y en el presente documento, en algunas formas de realización, X¹ es N o C(H). En ciertas formas de realización, X¹ es N. En ciertas formas de realización, X¹ es C(H).

[0141] Como se describió anteriormente y en el presente documento, en algunas formas de realización, X² es N o C(H). En ciertas formas de realización, X² es N. En ciertas formas de realización, X² es C(H).

[0142] Como se describió anteriormente y en el presente documento, en algunas formas de realización, X³ es N o C(H). En ciertas formas de realización, X³ es N. En ciertas formas de realización, X³ es C(H).

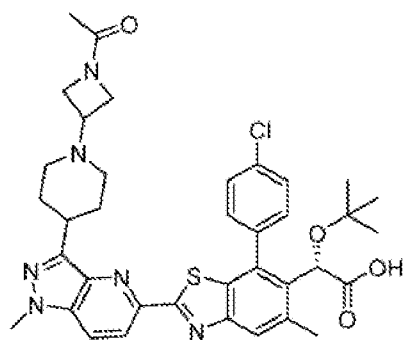
[0143] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es como se representa en cualquiera de las tablas proporcionadas en los Ejemplos 124 y 125.

[0144] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado es como se muestra a continuación:

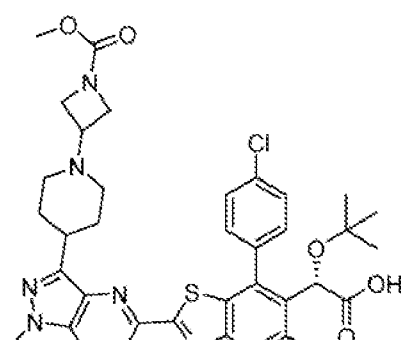


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

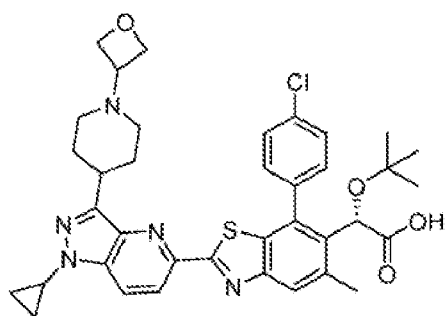
[0145] En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado es como se muestra a continuación:



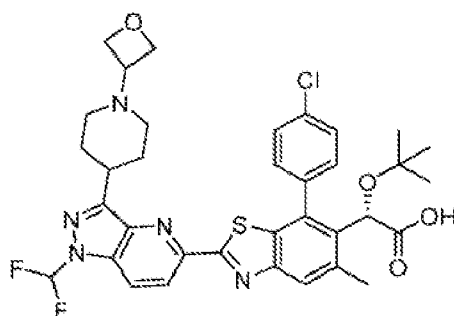
185



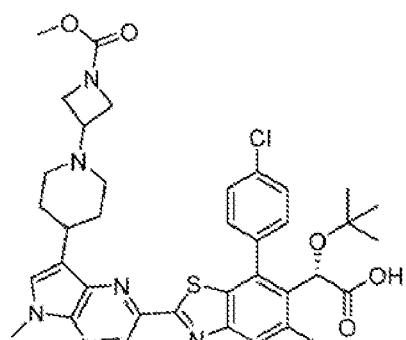
167



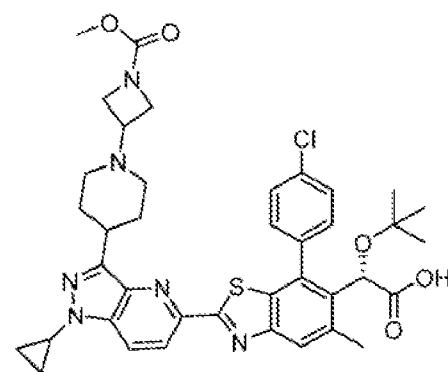
178



194



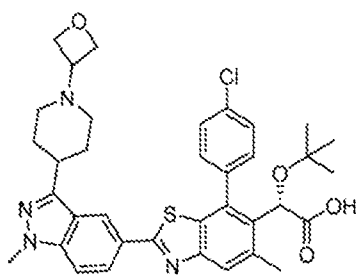
199



180

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0146] En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado es como se muestra a continuación:



1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0147] Los compuestos descritos en el presente documento se caracterizan por tener actividad antiviral contra el VIH-1 (IIIb) de tipo salvaje (WT). En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una

CE₅₀ de menos de aproximadamente 20 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de menos de aproximadamente 15 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de menos de aproximadamente 12 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de menos de aproximadamente 11 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de menos de aproximadamente 10 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de menos de aproximadamente 9 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de menos de aproximadamente 8 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de menos de aproximadamente 7 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de menos de aproximadamente 6 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de menos de aproximadamente 5 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de menos de aproximadamente 4 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de menos de aproximadamente 3 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de menos de aproximadamente 2 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 6 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de entre aproximadamente 2 nM y aproximadamente 6 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de entre aproximadamente 2 nM y aproximadamente 5 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ de entre aproximadamente 3 nM y aproximadamente 4 nM.

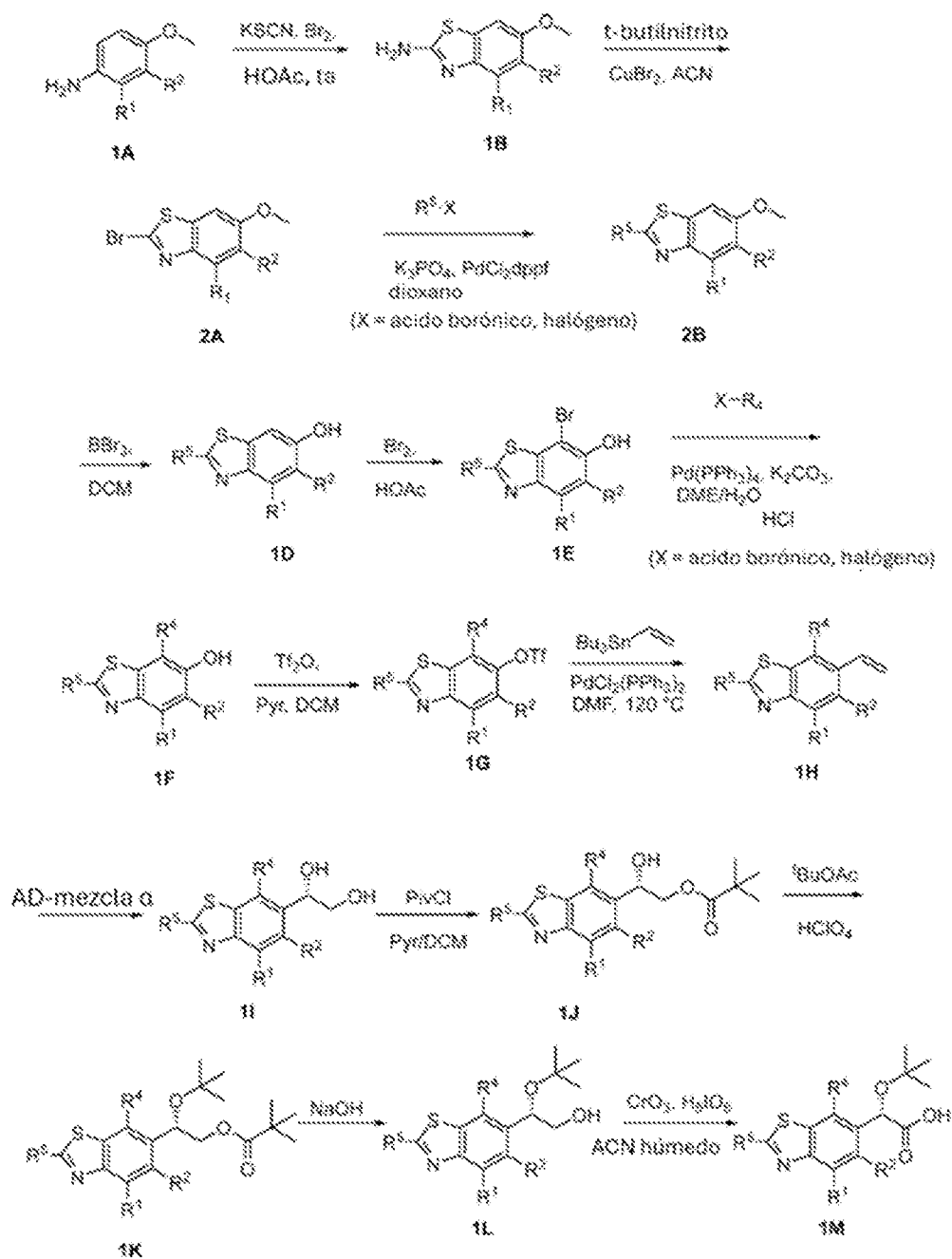
[0148] En ciertas formas de realización, los compuestos divulgados en este documento tienen actividad antiviral contra virus mutantes VIH-1. En algunos casos, estos virus se han identificado tras el desarrollo de resistencia antiviral en un sujeto. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, los compuestos divulgados en el presente documento se caracterizan por tener actividad antiviral contra el virus integrasa (IN) T174I VIH-1. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ contra IN T174I VIH-1 de menos de aproximadamente 1000 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ contra IN T174I VIH-1 de menos de aproximadamente 750 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ contra IN T174I VIH-1 de menos de aproximadamente 500 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ contra IN T174I VIH-1 de menos de aproximadamente 250 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ contra IN T174I VIH-1 de menos de aproximadamente 100 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ contra IN T174I HIV-I de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1000 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ contra IN T174I HIV-I de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 750 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ contra IN T174I HIV-I de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 500 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ contra IN T174I HIV-I de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 250 nM. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado se caracteriza por tener una CE₅₀ contra IN T174I HIV-I de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 100 nM.

[0149]

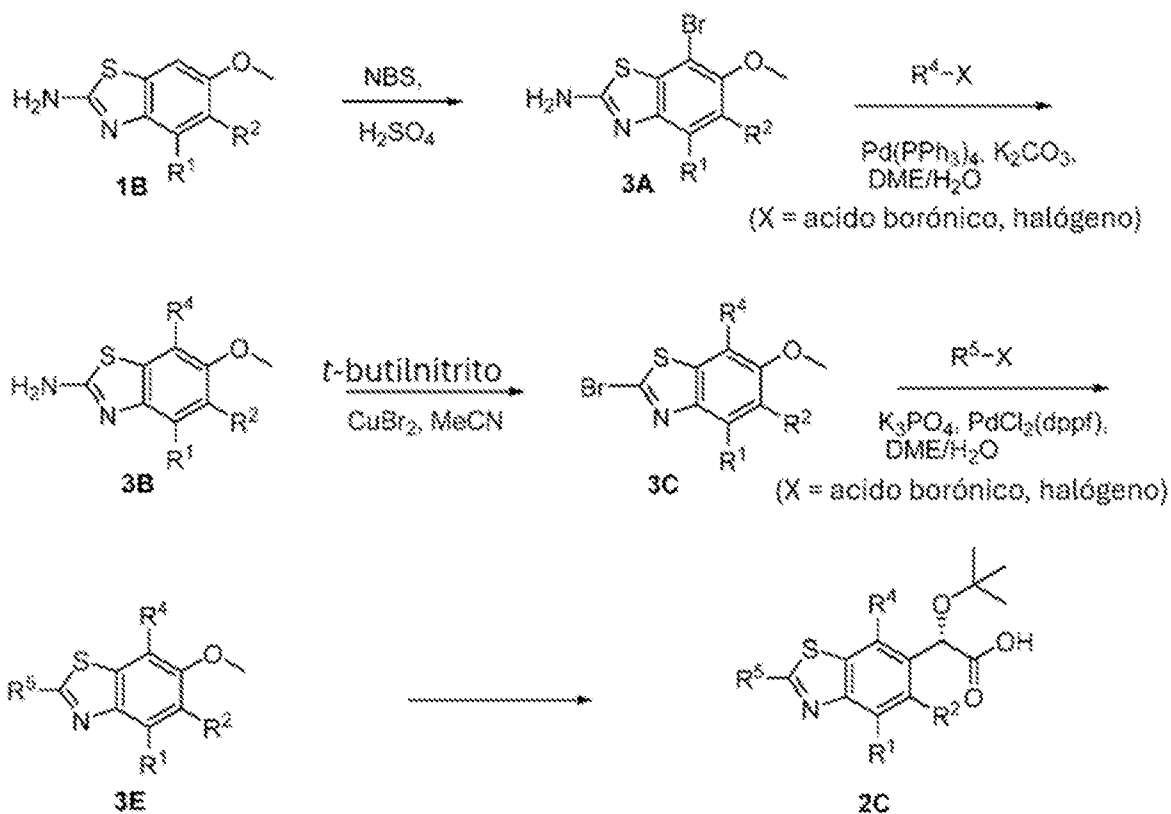
Procedimientos sintéticos generales

[0150] Los esquemas 1 a 19 se proporcionan como formas de realización adicionales de la invención e ilustran métodos generales que se utilizan para preparar compuestos de la invención y que se pueden utilizar para preparar compuestos adicionales de la invención.

Esquema 1

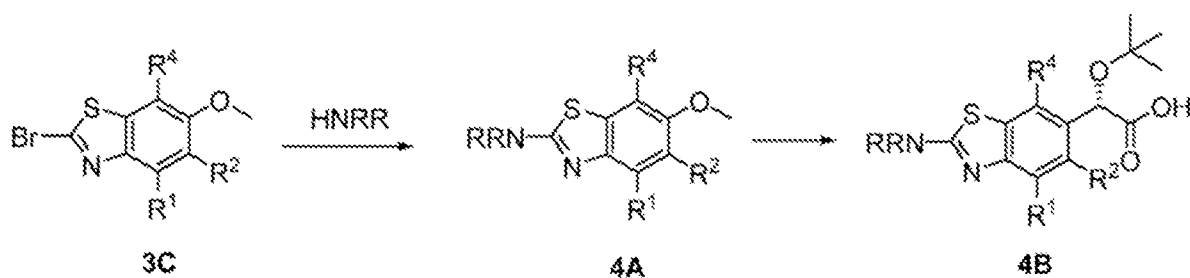


Esquema 3



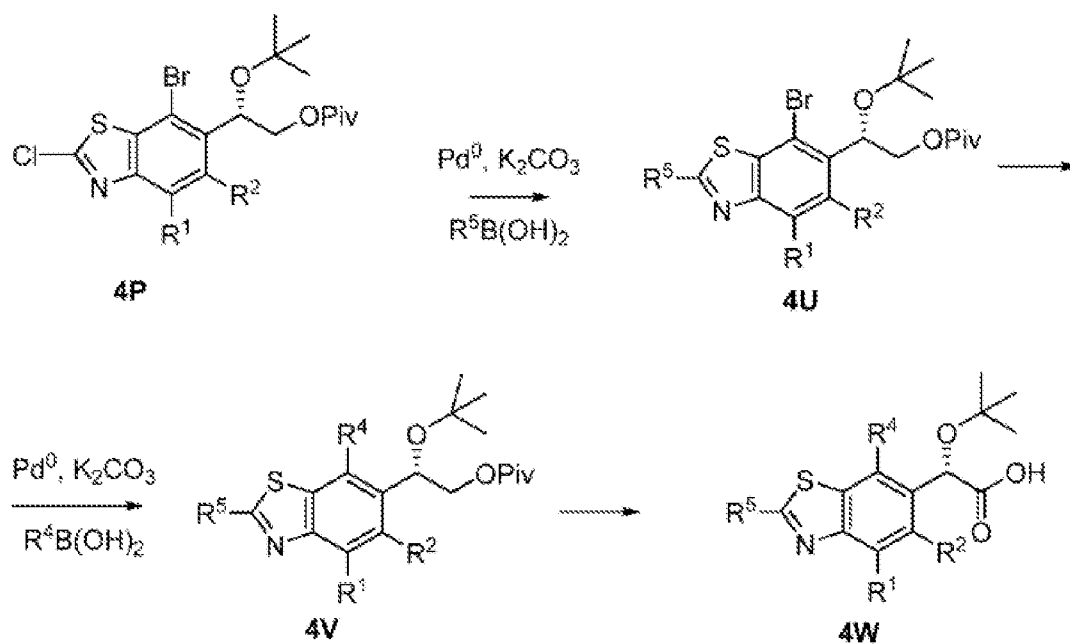
[0151] En ciertas formas de realización, el intermedio de benzotiazol 3E se convierte en el compuesto final 2C mediante los métodos utilizados para convertir 2B en 1D y 1F en 1M como se describe en el Esquema 1.

Esquema 4



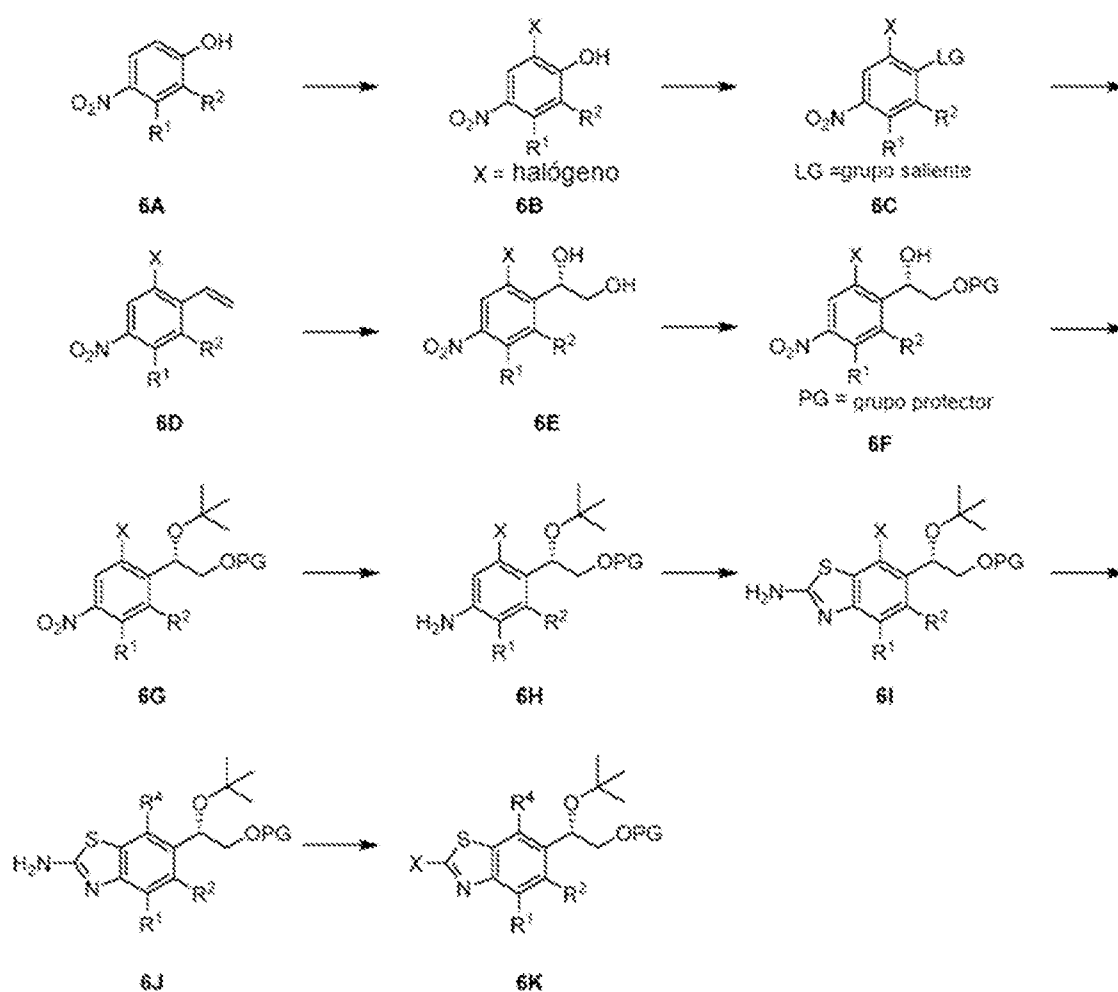
[0152] En ciertas formas de realización, el intermedio de benzotiazol 4A se convierte en el compuesto final 4B mediante los métodos utilizados para convertir 2B en 1D y 1F en 1M como se describe en el Esquema 1, donde HNRR es un heterociclo (es decir, cuando R y R tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo).

Esquema 5



[0153] En ciertas formas de realización, el intermedio de benzotiazolina 4V se convierte en el compuesto final 4W mediante los métodos utilizados para convertir 2B en 1M como se describe en el Esquema 1.

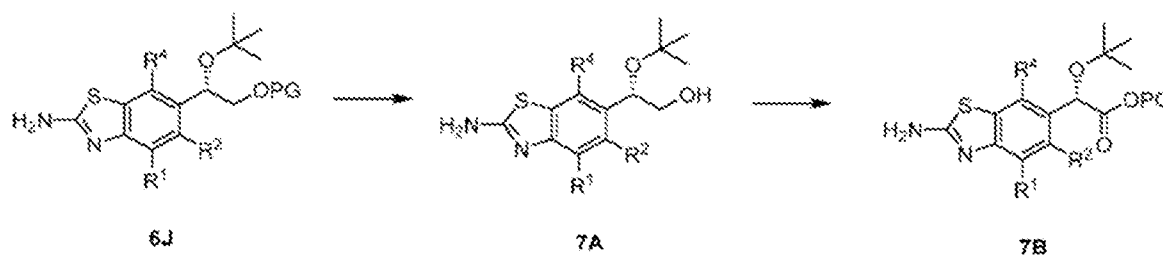
Esquema 6



[0154] En ciertas formas de realización, un fenol 6A sustituido apropiadamente se halogena mediante el tratamiento de dihaluro, por ejemplo, bromo, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, ácido acético. El fenol 6B se convierte en un grupo saliente (por ejemplo, triflato) que se sabe que experimenta reacciones de acoplamiento cruzado. El fenol 6C activado correspondiente experimenta una reacción de acoplamiento cruzado selectivo tal como, por ejemplo, acoplamiento cruzado de Stille utilizando un reactivo de estaño tal como tributil(vinil)estaño y un catalizador de paladio tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) para dar el naftaleno acoplado cruzado correspondiente tal como estireno 6D. El estireno se dihidroxila para proporcionar 6E mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica tales como, dihidroxilación asimétrica de Sharpless utilizando, por ejemplo, AD mezcla- α disponible comercialmente. El diol resultante 6E se protege en el hidroxilo primario mediante grupos protectores adecuados, como éster de pivalato, utilizando cloruro de pivaloilo y piridina para proporcionar 6F. El hidroxilo secundario se convierte en el éter correspondiente, como éter terc-butílico, utilizando métodos conocidos por los expertos en la materia, como acetato de terc-butilo y ácido perclórico para proporcionar 6G.

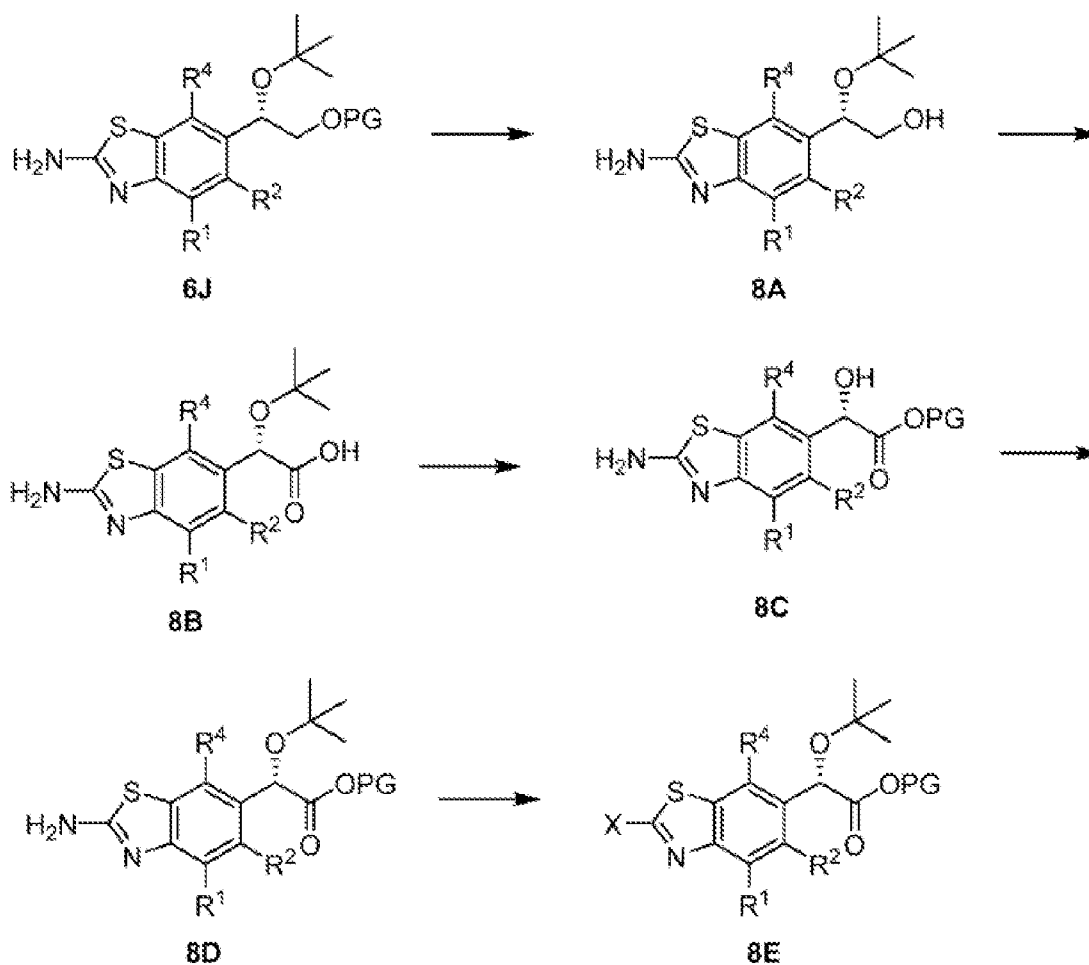
[0155] El grupo nitro de 6G se reduce a la anilina correspondiente 6H mediante hidrogenación catalítica utilizando platino sobre carbono, por ejemplo, bajo una atmósfera de hidrógeno. El benzotiazol 6I se forma mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, como tiocianato de potasio y perbromuro de piridinio, por ejemplo. El benzotiazol resultante sufre una reacción de acoplamiento cruzado, como el acoplamiento cruzado de Suzuki, utilizando un ácido o éster borónico y un catalizador de paladio, como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), para dar el benzotiazol acoplado cruzado correspondiente 6J. El halobenzotiazol correspondiente 6K se forma mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, como nitrito de terc-butilo y un haluro de cobre(II), como bromuro de cobre(II), por ejemplo.

Esquema 7



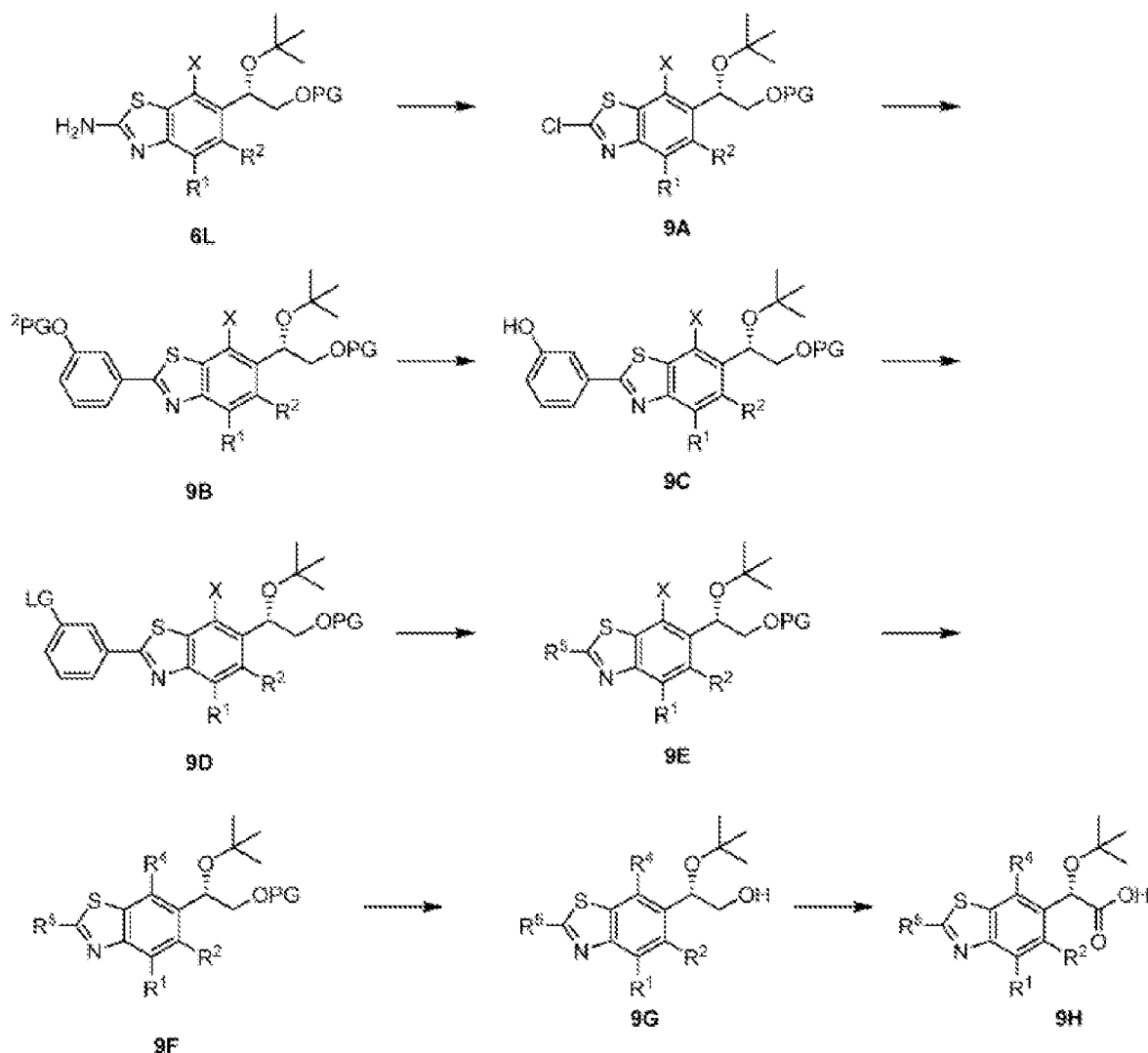
[0156] En ciertas formas de realización, el hidroxilo primario protegido 6J se desprotege mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, como la desprotección de un grupo protector de pivalato en condiciones básicas, por ejemplo, utilizando hidróxido de sodio, para dar el compuesto de hidroxilo primario correspondiente 7A. El hidroxilo primario se oxida al ácido carboxílico correspondiente 7B mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, como, por ejemplo, ácido peryódico y trióxido de cromo. El ácido carboxílico resultante se protege mediante la formación del éster carboxílico correspondiente 7B con tratamiento de, por ejemplo, trimetilsilildiazometano, para formar el éster metílico correspondiente.

Esquema 8



[0157] En ciertas formas de realización, el hidroxilo primario protegido 6J se desprotege mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, como la desprotección de un grupo protector de pivalato en condiciones básicas, por ejemplo, utilizando hidróxido de sodio, para dar el compuesto de hidroxilo primario correspondiente 8A. El hidroxilo primario se oxida al ácido carboxílico correspondiente 8B mediante ácido peryódico y trióxido de cromo, por ejemplo. El ácido carboxílico se protege como, por ejemplo, un éster metílico mediante tratamiento con ácido sulfúrico en metanol. El éter terc-butílico se reinstala mediante el tratamiento de 8C con acetato de terc-butilo y ácido perclórico, por ejemplo, para proporcionar 8D. El halobenzotiazol correspondiente 8E se forma mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, como nitrito de terc-butilo y un haluro de cobre (II), como bromuro de cobre (II), por ejemplo.

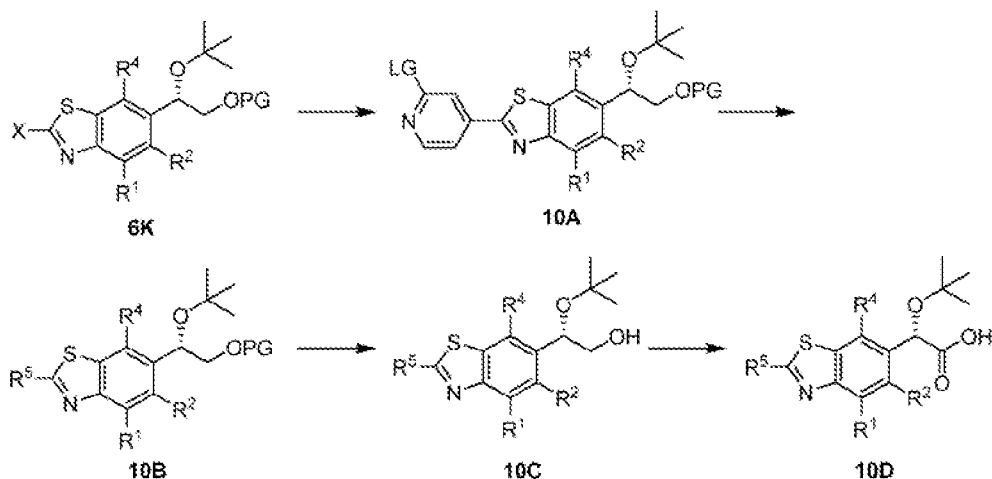
Esquema 9



[0158] En ciertas formas de realización, el clorobenzotiazol 9A se forma a partir de 6J mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, como, por ejemplo, el nitrito de terc-butilo y un haluro de cobre (II), como, por ejemplo, el bromuro de cobre (II). El acoplamiento cruzado selectivo catalizado por paladio, como, por ejemplo, el de Suzuki o Stille, con ácido/éster borónico de fenol protegido o estannano, respectivamente, proporciona 9B. La desprotección selectiva de PG², como, por ejemplo, la hidrogenación catalítica de un éter bencílico, proporciona fenol 9C, que se convierte en un grupo saliente (por ejemplo, triflato) que se sabe que sufre reacciones de acoplamiento cruzado. El fenol activado correspondiente 9D sufre una reacción de acoplamiento cruzado selectivo, como, por ejemplo, el acoplamiento cruzado de Suzuki, utilizando un ácido o éster borónico y un catalizador de paladio, como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), para dar el benzotiazol acoplado cruzado correspondiente 9E.

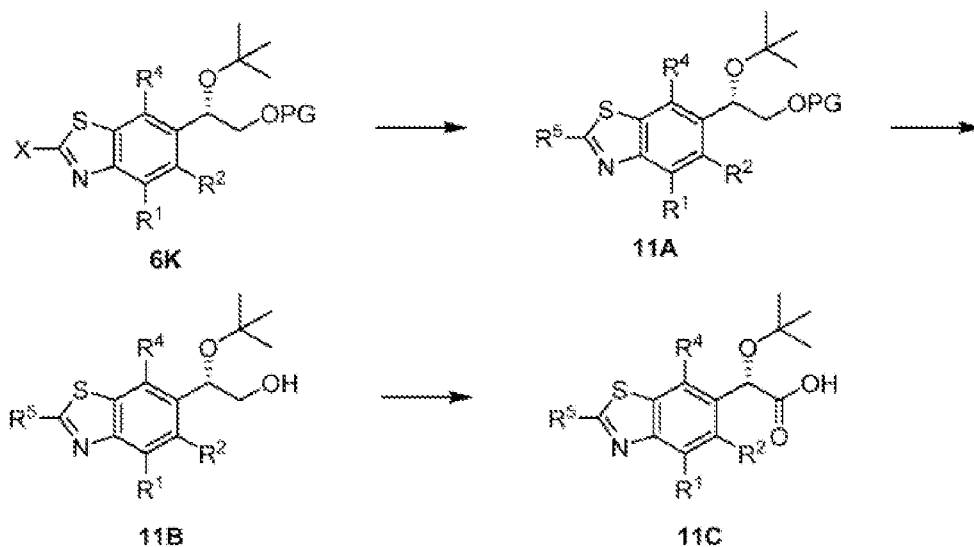
[0159] En ciertas formas de realización, la fracción R⁴ se introduce mediante una reacción de acoplamiento cruzado tal como, por ejemplo, el acoplamiento cruzado de Suzuki utilizando un ácido o éster borónico y un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) para dar el benzotiazol de acoplamiento cruzado correspondiente 9F. El hidroxilo primario protegido 9F se desprotege mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, como la desprotección de un grupo protector pivalato en condiciones básicas, por ejemplo, utilizando hidróxido de sodio, para dar el compuesto hidroxilo primario correspondiente 9G. El hidroxilo primario se oxida al ácido carboxílico correspondiente 9H mediante ácido peryódico y trióxido de cromo, por ejemplo.

Esquema 10



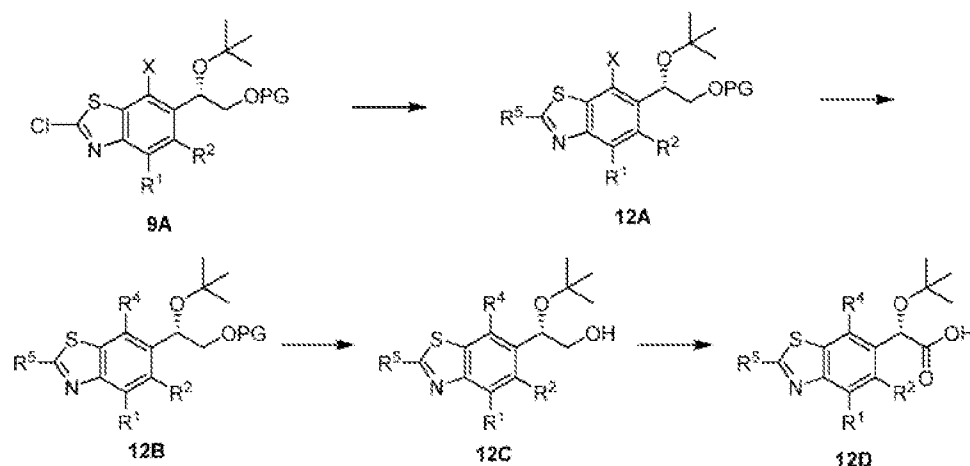
[0160] En ciertas formas de realización, el halobenzotiazol 6K experimenta un acoplamiento cruzado catalizado por paladio selectivo, tal como Suzuki o Stille, con un ácido/éster borónico o estannano que también contiene un grupo saliente, tal como, por ejemplo, un ácido cloropiridilborónico, conocido por experimentar reacciones de acoplamiento cruzado para dar 10A. La fracción activada 10A experimenta una reacción de acoplamiento cruzado, tal como, por ejemplo, el acoplamiento cruzado de Suzuki o Stille, utilizando un ácido/éster borónico o estannano, respectivamente, y un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), para dar el benzotiazol 10B acoplado de forma cruzada correspondiente. El hidroxilo primario protegido 10B se desprotege mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, tales como la desprotección de un grupo protector de pivalato en condiciones básicas, por ejemplo, utilizando hidróxido de sodio, para dar el compuesto de hidroxilo primario 10C correspondiente. El hidroxilo primario se oxida al ácido carboxílico correspondiente 10D mediante ácido peryódico y trióxido de cromo, por ejemplo.

Esquema 11



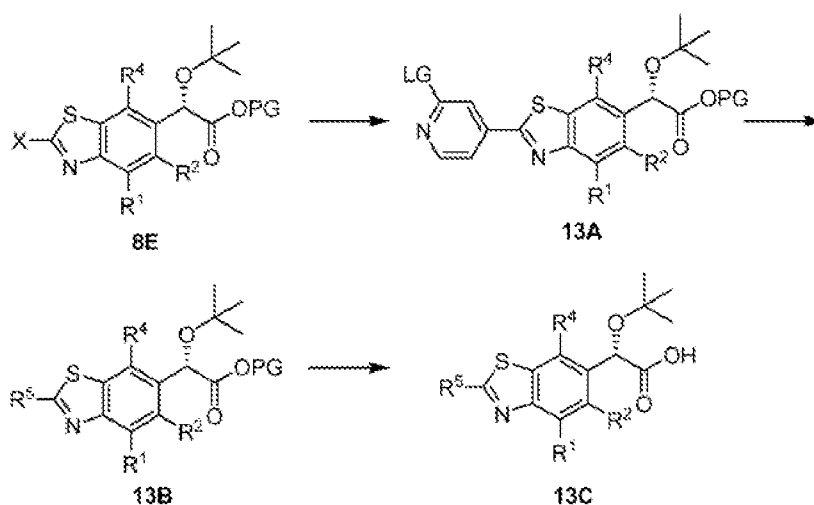
[0161] En ciertas formas de realización, el halobenzotiazol 6K sufre un acoplamiento cruzado catalizado por paladio, tal como Suzuki con un ácido o éster borónico; Stille con un estannano; carbonilación catalizada por paladio utilizando monóxido de carbono, por ejemplo, en presencia de una amina; aminación catalizada por haluro de cobre (I) o Buchwald-Hartwig; amidación catalizada por paladio; S_NAr con una amina; para introducir la fracción R⁵ en 11A. El hidroxilo primario protegido de 11A se desprotege mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como la desprotección de un grupo protector pivalato en condiciones básicas, por ejemplo, utilizando hidróxido de sodio, para dar el compuesto hidroxilo primario correspondiente 11B. El hidroxilo primario se oxida al ácido carboxílico correspondiente 11C mediante ácido peryódico y trióxido de cromo, por ejemplo.

Esquema 12



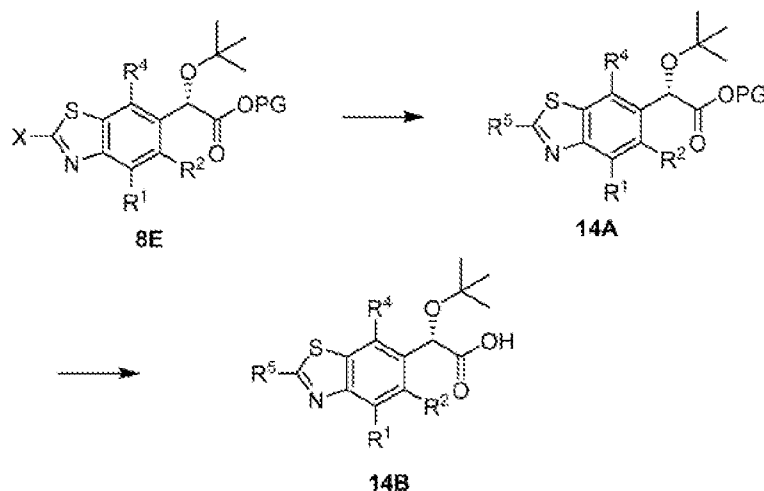
[0162] En ciertas formas de realización, el clorobenzotiazol 9A sufre un acoplamiento cruzado catalizado por paladio selectivo, tal como Suzuki o Stille, con ácido/éster borónico de fenol protegido o estannano, respectivamente, para proporcionar 12A. La fracción R⁴ se introduce mediante una reacción de acoplamiento cruzado, tal como, por ejemplo, acoplamiento cruzado de Suzuki utilizando un ácido o éster borónico y un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), para dar el benzotiazol acoplado cruzado correspondiente 12B. El hidroxilo primario protegido en 12B se desprotege mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como la desprotección de un grupo protector de pivalato en condiciones básicas, por ejemplo, utilizando hidróxido de sodio, para dar el compuesto hidroxilo primario correspondiente 12C. El hidroxilo primario se oxida al ácido carboxílico correspondiente 12D mediante ácido peryódico y trióxido de cromo, por ejemplo.

Esquema 13



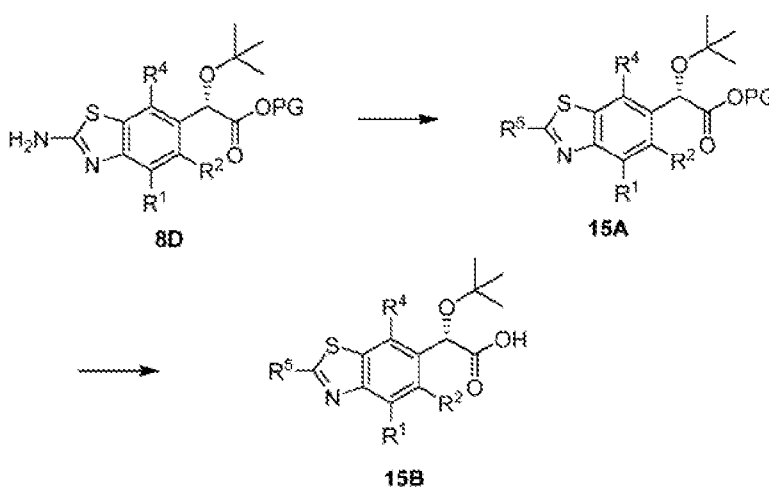
[0163] En ciertas formas de realización, el halobenzotiazol 8E experimenta un acoplamiento cruzado catalizado por paladio selectivo, tal como Suzuki o Stille, con un ácido/éster borónico o estannano que también contiene un grupo saliente, tal como, por ejemplo, un ácido cloropiridilborónico, conocido por experimentar reacciones de acoplamiento cruzado para dar 13A. La fracción activada 13A experimenta una reacción de S_NAr, por ejemplo, con una amina secundaria, o una reacción de acoplamiento cruzado, tal como, por ejemplo, el acoplamiento cruzado de Suzuki o Stille, utilizando un ácido/éster borónico o estannano, respectivamente, y un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), para dar el benzotiazol 13B acoplado de forma cruzada correspondiente. El ácido carboxílico protegido 13B se desprotege mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, tales como la desprotección de un éster carboxílico en condiciones básicas, por ejemplo, utilizando hidróxido de sodio, o tratamiento con yoduro de litio en piridina, para dar el ácido carboxílico correspondiente 13C.

Esquema 14



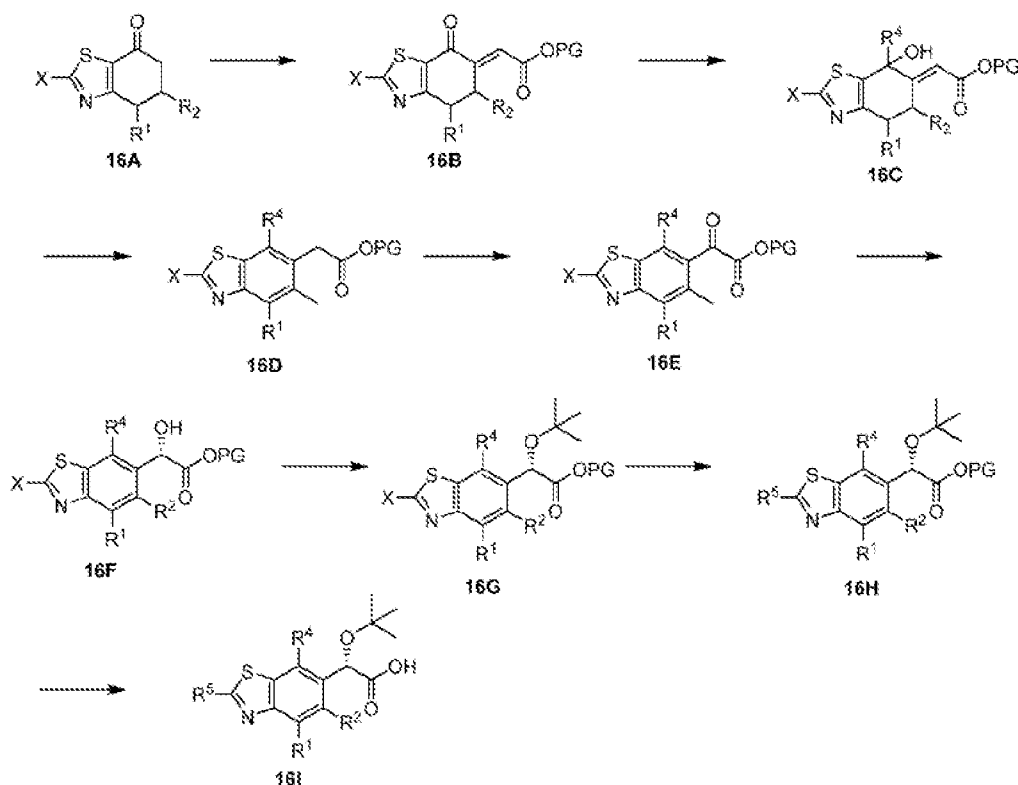
[0164] En ciertas formas de realización, el halobenzotiazol 8E sufre un acoplamiento cruzado catalizado por paladio, tal como Suzuki con un ácido o éster borónico; Stille con un estannano; carbonilación catalizada por paladio utilizando monóxido de carbono, por ejemplo, en presencia de una amina; aminación catalizada por haluro de cobre (I) o Buchwald-Hartwig; amidación catalizada por paladio; S_NAr con una amina o alcohol; para introducir la fracción R^5 en 14A. El ácido carboxílico protegido 14A se desprotege mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como la desprotección de un éster carboxílico en condiciones básicas, por ejemplo, utilizando hidróxido de sodio, o tratamiento con yoduro de litio en piridina para dar el ácido carboxílico correspondiente 14B.

Esquema 15



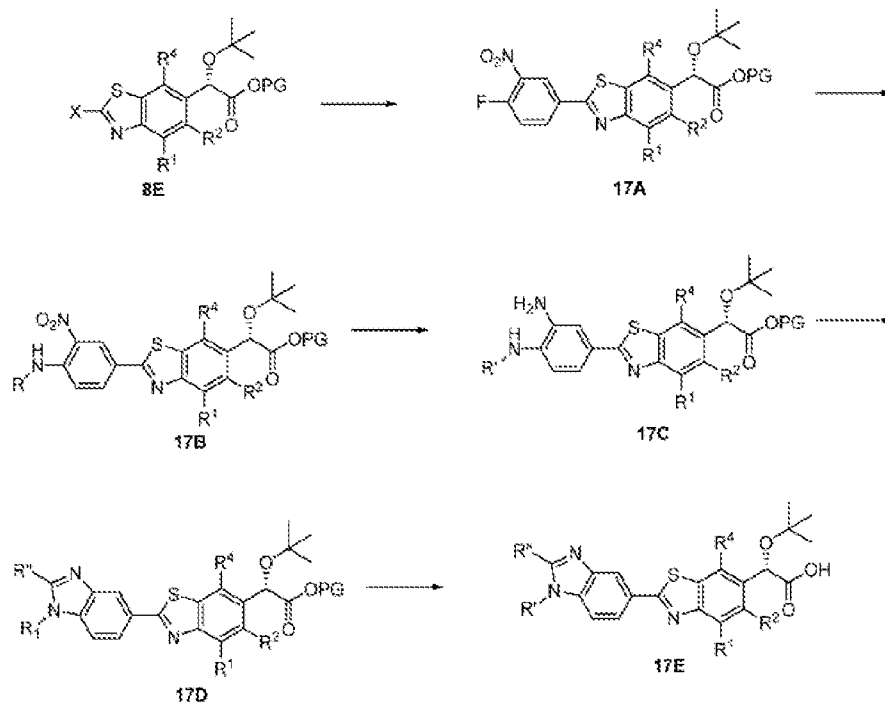
[0165] En ciertas formas de realización, el aminobenzotiazol 8D experimenta reacciones conocidas por los expertos en la materia, como la formación de amida utilizando EDCI de ácido carboxílico, por ejemplo; formación de sulfonamida utilizando un cloruro de sulfonilo; formación de urea utilizando CDI en presencia de una amina; para introducir la fracción R^5 en 15A. El ácido carboxílico protegido 15A se desprotege mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, como la desprotección de un éster carboxílico en condiciones básicas, por ejemplo, utilizando hidróxido de sodio, para dar el ácido carboxílico correspondiente 15B.

Esquema 16



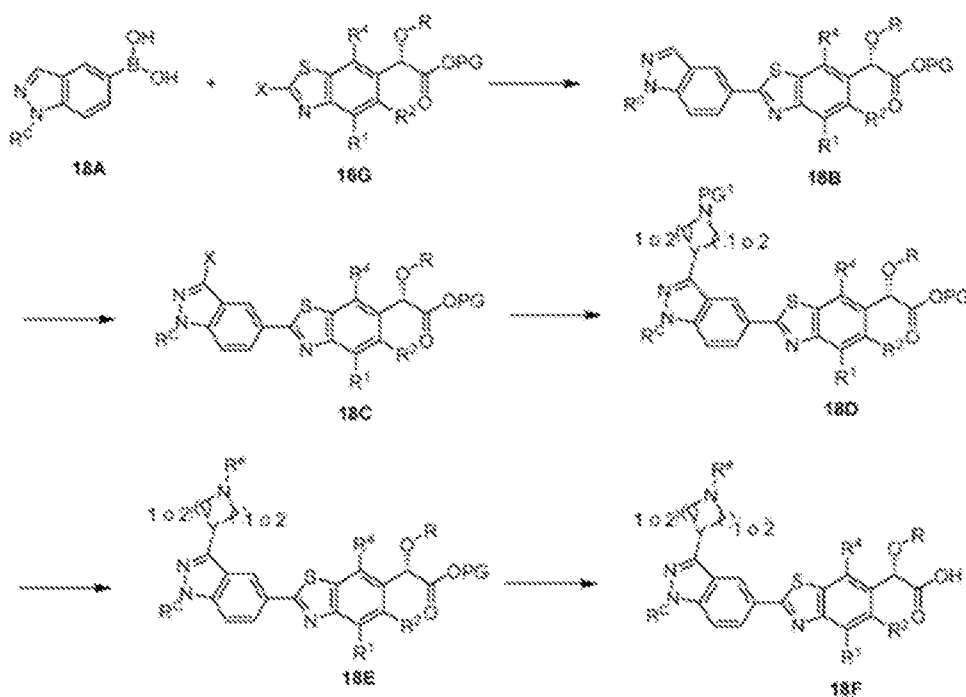
[0166] En ciertas formas de realización, la cetona 16A sufre reacciones conocidas por los expertos en la técnica, como la condensación aldólica, para dar la enona 16B. La enona 16B puede sufrir adiciones organometálicas 1,2, como las adiciones de Grignard, para dar el alcohol terciario 16C. Bajo la acción de un ácido, como el ácido polifosfórico, el 16C se convierte en benzotiazol 16D. La reacción del 16D en condiciones básicas, como hexametildisilazano de litio, en presencia de oxaziridina, como el reactivo de Davis, seguida de la oxidación con un oxidante, como el peryodinato de Dess-Martin, puede dar el cetoéster 16E. Las reducciones quirales del 16E, como CBS o Noyori, pueden dar el alcohol quiral 16F. El hidroxilo secundario se convierte en el éter correspondiente, como el éter terc-butílico, utilizando métodos conocidos por los expertos en la materia, como el acetato de terc-butilo y el ácido perclórico, para proporcionar 16G. El benzotiazol 16G activado sufre una reacción de acoplamiento cruzado, como, por ejemplo, el acoplamiento cruzado de Buchwald, Heck, Negishi, Suzuki o Stille, utilizando un catalizador de paladio, como las reacciones de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0); S_NAr , por ejemplo, con una amina secundaria, para dar el benzotiazol 16H correspondiente. El ácido carboxílico 16H protegido se desprotege mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, como la desprotección de un éster carboxílico en condiciones básicas, por ejemplo, utilizando hidróxido de sodio, o el tratamiento con yoduro de litio en piridina para dar el ácido carboxílico 16I correspondiente.

Esquema 17



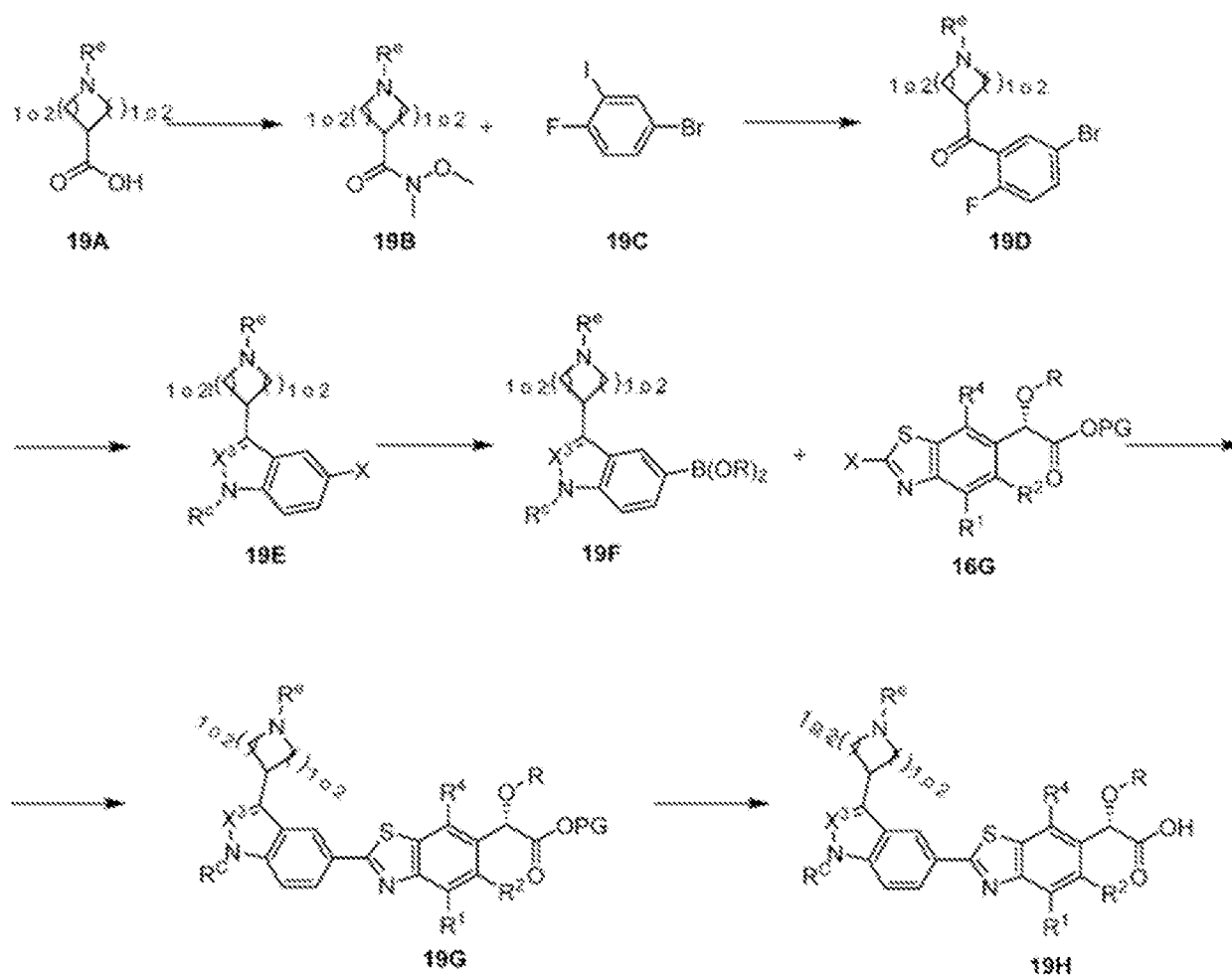
[0167] En ciertas formas de realización, el halobenzotiazol 8E sufre un acoplamiento cruzado catalizado por paladio, tal como Suzuki, con un ácido o éster borónico, por ejemplo, 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para dar 17A, conocido por los expertos en la materia por sufrir una reacción de S_NAr con nucleófilos, tales como, por ejemplo, metilamina, para dar 17B. La hidrogenación bajo platino sobre carbono, por ejemplo, proporciona la bis-anilina 17C. La ciclización con un ortoformiato, tal como trietilortoformiato en ácido acético, por ejemplo, da el benzimidazol 17D. El ácido carboxílico protegido 17D se desprotege mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, tales como la desprotección de un éster carboxílico en condiciones básicas, por ejemplo, utilizando hidróxido de sodio, o el tratamiento con yoduro de litio en piridina para dar el ácido carboxílico correspondiente 17E.

Esquema 18



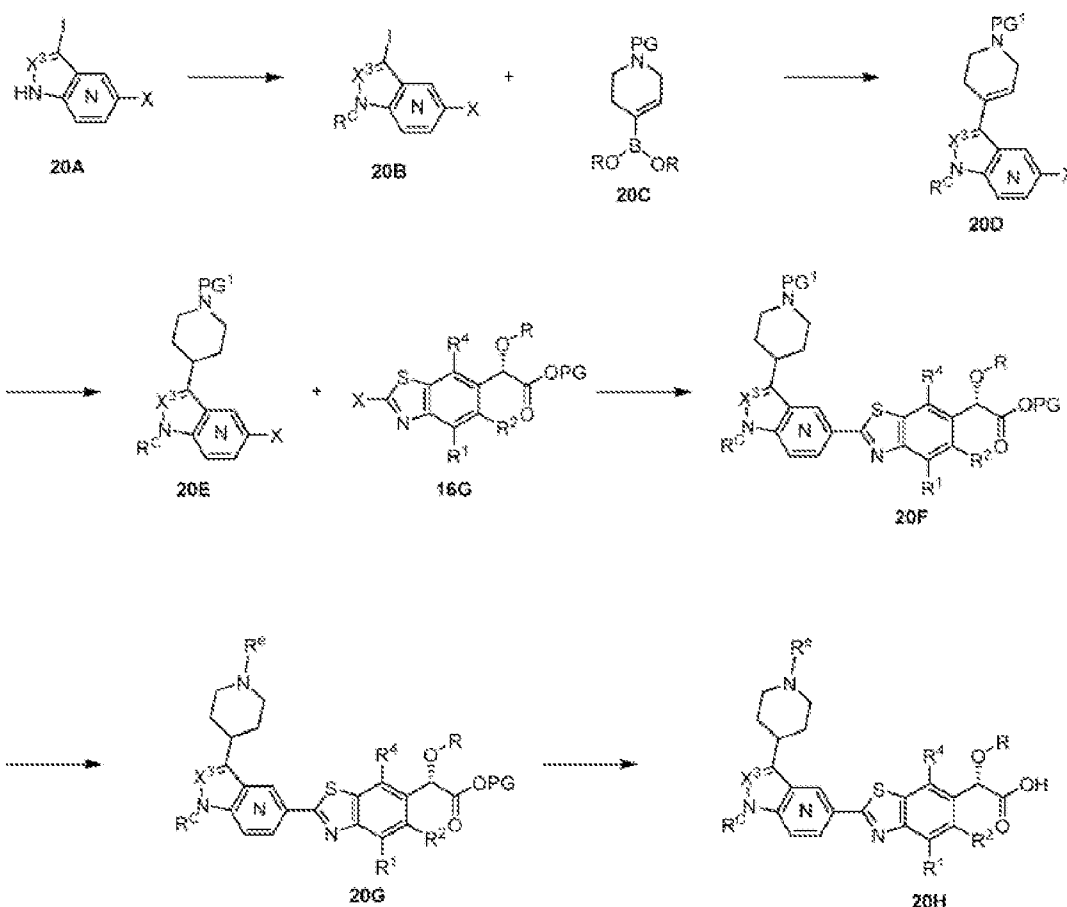
[0168] En ciertas formas de realización, el halobenzotiazol 16G sufre un acoplamiento cruzado catalizado por paladio, tal como la reacción de Suzuki con un ácido o éster borónico, por ejemplo, ácido (1-metil 1H-indazol-5-il)borónico o la reacción de Stille con un estannano; o una reacción de Negishi con un haluro de heteroarilo para dar 18B, conocido por los expertos en la técnica que sufre halogenación con N-bromosuccinimida, por ejemplo, para dar haloindazol 18C. El acoplamiento cruzado catalizado por paladio, tal como el acoplamiento de Buchwald con amina o amida protegidas adecuadamente o la reacción de Suzuki con ácido o éster aminovinilborónico protegido adecuadamente seguido de hidrogenación con rodio sobre alúmina, por ejemplo, proporciona 18D. La desprotección de la amina mediante condiciones conocidas por los expertos en la materia, como cloruro de hidrógeno en isopropanol para eliminar un grupo protector Boc, seguida de aminación reductora con un aldehído apropiado o acilación con un cloruro de ácido o cloroformiato, proporciona 18E. La saponificación con una base acuosa, como hidróxido de sodio, proporciona 18F.

Esquema 19



[0169] En algunas formas de realización, el halobenzotiazol 16G sufre un acoplamiento cruzado catalizado por paladio, como una reacción de Suzuki, con un ácido borónico o éster 19F para dar 19G. La saponificación con una base acuosa, como hidróxido de sodio, proporciona 19H. El ácido borónico o éster 19F se puede preparar mediante borilación catalizada por paladio de 19E. Como es sabido por los expertos en la materia, el haluro de arilo 19E se puede preparar a partir del ácido carboxílico 19A mediante la formación de amida de Weinreb, la reacción con un producto metalado de 19C y n-butil litio, por ejemplo, y la ciclización con una hidrazina adecuada.

Esquema 20



[0170] En algunas formas de realización, el halobenzotiazol 16G sufre un acoplamiento cruzado catalizado por paladio, como una reacción de Negishi con un haluro de heteroarilo 20E para dar 20F. La desprotección de la amina mediante condiciones conocidas por los expertos en la materia, como cloruro de hidrógeno en isopropanol para eliminar un grupo protector Boc, seguido de aminación reductora con un aldehído apropiado o acilación con un cloruro de ácido o cloroformiato da 20G. La saponificación con una base acuosa, como hidróxido de sodio, proporciona 20H. Como es conocido por los expertos en la materia, el haluro de heteroarilo 20E se puede preparar mediante alquilación con una base y un electrófilo, como yodometano, acoplamiento cruzado de Suzuki con ácido vinilborónico o éster 20C, hidrogenación catalítica utilizando rodio sobre alúmina.

Profármacos

[0171] En algunas formas de realización, se proporciona un profármaco de un compuesto descrito en el presente documento. Un "profármaco" se define en el campo farmacéutico como un derivado biológicamente inactivo de un fármaco que, tras la administración al cuerpo humano, se convierte en el fármaco parental biológicamente activo de acuerdo con alguna vía química o enzimática. Los profármacos incluyen, por ejemplo, un compuesto que, cuando se administra a un sistema biológico, genera un compuesto de la invención que inhibe la replicación del VIH ("el compuesto inhibidor activo"). Dicho compuesto puede formarse a partir del profármaco como resultado, por ejemplo, de: (i) reacciones químicas espontáneas, (ii) reacciones químicas catalizadas por enzimas, (iii) fotólisis y/o (iv) reacciones químicas metabólicas.

[0172] "Fracción de profármaco" se refiere a un grupo funcional lábil que se separa de un compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, por hidrólisis, escisión enzimática o por algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, págs. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con compuestos profármaco de la invención incluyen, pero no se limitan a amidasas, esterasas, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfases. Las fracciones de profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, la absorción y la lipofiliidad para optimizar la administración, la biodisponibilidad y la eficacia del fármaco. Una fracción de profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.

[01733] Los ejemplos de fracciones de profármacos incluyen ésteres de aciloximetilo sensibles a la hidrólisis o lábiles -CH₂OC(=O)R⁹⁹ y carbonatos de aciloximetilo -CH₂OC(=O)OR⁹⁹ donde R⁹⁹ es alquilo C₁-C₆, alquilo sustituido C₁-C₆, arilo C₆-C₂₀ o arilo sustituido C₆-C₂₀. Los ésteres de aciloxialquilo se utilizaron por primera vez como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y luego se aplicaron a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et al. (1983) J Pharm. Sci.

72: 24; también patentes de EE. UU. números 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Posteriormente, se utilizaron ésteres de aciloxialquilo para administrar ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana de los ésteres de aciloxialquilo, es decir, los ésteres de alcóxicarboniloxialquilo (carbonatos), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como fracciones de profármaco para su uso en combinación con compuestos de la invención. Un éster de aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetoxi, (POM)-CH₂OC(=O)C(CH₃)₃. Una fracción de profármaco de carbonato de aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetilcarbonato (POC)-CH₂OC(=O)OC(CH₃)₃.

Terapia combinada

10 **[0174]** En ciertas formas de realización, se proporciona un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprendiendo el método la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos (p. ej., uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; 15 o uno a tres; o uno a cuatro). En una forma de realización, se proporciona un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprendiendo el método la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; 20 o uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

[0175] En una forma de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. 25

[0176] En ciertas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una infección por VIH, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH. 30

[0177] En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. Los uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos. 35

Administración de terapia combinada contra el VIH

40 **[0178]** En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en este documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uno o más agentes terapéuticos adicionales están presentes en el cuerpo del sujeto. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones. 45

50 **[0179]** La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos divulgados en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas formas de realización, una dosis unitaria de un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra primero, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguida por la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado en el presente documento en segundos o minutos. En otras formas de realización, una dosis unitaria de un compuesto divulgado en el presente documento se administra primero, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras formas de realización más, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento. 55 60

65 **[0180]** En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de

dosificación unitaria para administración simultánea a un sujeto. En ciertas formas de realización, dicha forma de dosificación unitaria se puede administrar por cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluidas la bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluidas la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. En ciertas formas de realización, los compuestos divulgados se pueden dosificar por vía parenteral. En ciertas formas de realización, la forma de dosificación unitaria se puede dosificar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas formas de realización, la forma de dosificación unitaria es biodisponible por vía oral y se puede dosificar por vía oral. En ciertas formas de realización, la forma de dosificación unitaria puede ser una forma de dosificación sólida para administración oral.

[0181] En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos adicionales útiles para tratar el VIH. En ciertas formas de realización, el comprimido puede contener uno o más compuestos adicionales útiles para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

[0182] En ciertas formas de realización, dichos comprimidos son adecuados para una dosificación de una vez al día.

Terapia combinada contra el VIH

[0183] En las formas de realización anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH seleccionado del grupo que consiste en fármacos combinados para tratar el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, terapias basadas en el sistema inmunitario, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PBK), anticuerpos del VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de la ADN metiltransferasa, inhibidores del gen vif del VIH, inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, modulares, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores del empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores de la proteína I que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de la no integrina I que captan ICAM-3 dendrítico, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ligasa de ubiquitina, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa de ARN dependiente de ATP DDX³X, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, G6PD y Inhibidores de la NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH, vacunas contra el VIH y combinaciones de los mismos.

[0001] En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en el sistema inmunitario, inhibidores de PBK, anticuerpos del VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", y combinaciones de los mismos.

Combinación de medicamentos contra el VIH

[0184] Los ejemplos de fármacos combinados incluyen ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (alafenamida de tenofovir y emtricitabina); ODEFSEY® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); darunavir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina y cobicistat; efavirenz, lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; tenofovir y lamivudina; alafenamida de tenofovir y emtricitabina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir y emtricitabina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina y rilpivirina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); TRIZIVIR® (sulfato de

abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir y clorhidrato de rilpivirina; cabotegravir y rilpivirina; cabotegravir y clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil; dolutegravir + lamivudina; lamivudina + abacavir + zidovudina; lamivudina + abacavir; lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato; lamivudina + zidovudina + nevirapina; lopinavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina; lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina; tenofovir + lamivudina; y tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina; lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsina; y APH-0812.

10 *Otros medicamentos contra el VIH*

[0185] Ejemplos de otros fármacos para tratar el VIH incluyen acemanano, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalina, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquinico, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia génica AAV-eCD4-Ig, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo y VIR-576.

20 *Inhibidores de la proteasa del VIH*

[0186] Los ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH incluyen amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 y TMC-310911.

25 *Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH*

[0187] Los ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, AIC-292, KM-023 y VM-1500.

[0188] Los ejemplos de inhibidores de nucleótidos o nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, hemifumarato de tenofovir disoproxil, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, orotato de tenofovir disoproxil, fozivudina tidoxil, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, GS-9131, GS-9148 y KP-1461.

40 *Inhibidores de la integrasa del VIH*

[0189] Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, derivados de dicetoquinolin-4-1, inhibidor de la integrasa LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbenodisulfónico, T-169 y cabotegravir.

[0190] Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico o alostérico del VIH (NCINI) incluyen CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

50 *Inhibidores de la entrada del VIH*

[0191] Los ejemplos de inhibidores de la entrada (fusión) del VIH incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de la unión de CD4, inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.

[0192] Los ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anticuerpos biespecíficos anti-GP120/CD4 o CCR5, B-07, MB-66, polipéptido C25P, TD-0680 y vMIP (Haimipu).

[0193] Los ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biomejor, enfuvirtida biosimilar, inhibidores de la fusión del VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, trímero PIE-12 y sifuvirtida.

[0194] Los ejemplos de inhibidores de la unión de CD4 incluyen ibalizumab y análogos de CADA.

[0195] Los ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina basada en bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831 y BMS-663068.

[0196] Los ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido N15 y vMIP (Haimipu).

Inhibidores de la maduración del VIH

[0197] Los ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

Agentes de reversión de latencia

[0198] Los ejemplos de agentes de reversión de latencia incluyen inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), inhibidores del proteasoma como velcade, activadores de la proteína quinasa C (PKC), inhibidores del bromodominio 4 de BET (BRD4), ionicina, PMA, SAHA (ácido suberilohidroxámico o ácido suberoilo, anilida e hidroxámico), IL-15, JQ1, disulfiram, anfotericina B e inhibidores de la ubiquitina como análogos de largazol y GSK-343.

[0199] Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

[0200] Los ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas.

Inhibidores de la cápside

[0201] Los ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de p7 de la nucleocápside del VIH (NCp7) tales como azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH, series AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 y AVI-CAN1-15;

Terapias basadas en el sistema inmunológico

[0202] Los ejemplos de terapias basadas en el sistema inmunitario incluyen moduladores de receptores tipo toll tales como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13; moduladores de la proteína 1 de muerte celular programada (Pd-1); moduladores del ligando I de muerte programada (Pd-L1); agonistas de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato de mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato de mofetilo (MMF); ribavirina; rintatolimod, polímero polietilenimina (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proteína de fusión interleucina-15/Fc, normferón, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, interleucina-15 recombinante, RPI-MN, GS-9620 e IR-103.

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

[0203] Los ejemplos de inhibidores de PBK incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puquitinib, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 y ZSTK-474.

Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos"

[0204] Los ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, bnABs (anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH-1), BMS-936559, TMB-360 y aquellos que se dirigen a gp120 o gp41 del VIH, moléculas de reclutamiento de anticuerpos que se dirigen al VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos virus C anti-GB, anti-GP120/CD4, anticuerpos biespecíficos CCR5, anticuerpos de dominio único anti-nef, anticuerpo anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos a gp140, anticuerpos terapéuticos contra el VIH basados en gp41, mAbs recombinantes humanos (PGT-121), ibalizumab, Immuglo, MB-66.

[0205] Los ejemplos de aquellos que se dirigen al VIH de esa manera incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, MGD-014 y VRC07.

Potenciadores farmacocinéticos

[0206] Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

Agentes terapéuticos adicionales

[0207] Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos divulgados en WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pensilvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221379 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), US 2014/0221390 (Japan Tobacco), US 2014/0221410 (Japan Tobacco), US 2014/0221420 (Japan Tobacco), US 2014/0221430 (Japan Tobacco), US 2014/0221440 (Japan Tobacco), US 2014/0221451 (Japan Tobacco), US 2014/0221460 (Japan Tobacco), US 2014/0221470 (Japan Tobacco), US 2014/0221480 (Japan Tobacco), US 2014/0221490 (Japan Tobacco), US 2014/0221491 (Japan Tobacco), US 2014/0221492 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Tabaco de Japón), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Vacunas contra el VIH

[0208] Los ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas peptídicas, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vector vivo, vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 HIV-I subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus recombinante-5 de ADN multiciclado (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, vacuna de ARNm TriMix contra el VIH, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TVI+MF-59, vacuna gag rVSVINHIV-1, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PTI, NYVAC-HIV-PT4, ADN-HIV-PT123, rAAVI-PG9DP, GOVX-BI 1, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env clado C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-VIOI, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA CMDR, ADN-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, Vacuna rcAD26.MOSI.HIV-Env, Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 y vacunas de partículas similares a virus como la vacuna pseudovirion, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna de ADN basada en GTU, vacuna de ADN gag/pol/nef/env del VIH, vacuna anti-TAT contra el VIH, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas, vacuna de ADN basada en gag, GI-2010, vacuna gp41 VIH-1, vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas de péptidos híbridos de epítipo I i-key/MHC clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiciclado, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna gag del VIH con vector HCMV deficiente en pp71, vacuna peptídica recombinante (infección por V1H), NCI, vacuna contra el VIH rgp160, vacuna contra el VIH RNActive, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, vacuna terapéutica contra el VIH, UBI HIV gp120, Vacc-4x + romidepsina, vacuna polipeptídica variante gp120, vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C.

Terapia combinada contra el VIH

[0209] En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de disoproxil de tenofovir y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de disoproxil de tenofovir y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de disoproxil de tenofovir y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina; TDF + FTC); DESCOVY® (alafenamida de tenofovir y emtricitabina); ODEFSEY® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; fumarato de tenofovir disoproxil; alafenamida de tenofovir; hemifumarato de tenofovir alafenamida; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleucina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; fosfazida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

[0210] Un experto en la materia apreciará que los agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente pueden estar incluidos en más de una de las clases enumeradas anteriormente. Las clases particulares no pretenden limitar la funcionalidad de los compuestos enumerados en esas clases.

[0211] En una forma de realización específica, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno o dos inhibidores de nucleótidos o nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH. En una forma de realización específica, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleótidos o nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. En otra forma de realización específica, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se

combina con un inhibidor de nucleótidos o nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una forma de realización adicional, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. En otra forma de realización, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la integrasa.

[0212] En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, hemifumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

[0213] En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

[0214] En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[0215] En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En una forma de realización particular, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en fumarato de tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil y hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En algunas formas de realización, el compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agente terapéutico adicional como se describió anteriormente se administran simultáneamente. Opcionalmente, el compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agente terapéutico adicional como se describió anteriormente se combinan en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un sujeto. En otras formas de realización, el compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agente terapéutico adicional como se describió anteriormente se administran secuencialmente.

[0216] Un compuesto como se describe en este documento se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto descrito en este documento (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto).

[0217] En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 o 10-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en este documento se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosificaciones se enumerara de forma específica e individual.

[0218] En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas formas de realización, un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil, y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulga en este documento se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) lo mismo que si cada combinación de dosis se enumerara específica e individualmente.

[0219] En una forma de realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

Formulaciones farmacéuticas

[0220] En algunas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento se formulan con vehículos convencionales (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente) seleccionados de acuerdo con la práctica habitual. En algunas formas de realización, los comprimidos contienen excipientes, incluidos deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. En algunas formas de realización, las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril. En algunas formas de realización, dichas formulaciones acuosas están destinadas a administrarse por medios distintos de la administración oral y son isotónicas. En algunas formas de realización, las formulaciones contienen opcionalmente excipientes como los que se establecen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen, entre otros, ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como EDTA, carbohidratos como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmelcelulosa, ácido esteárico y similares. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona formulaciones en forma de dosificación sólida, por ejemplo, en forma de dosificación oral sólida.

[0221] En algunas formas de realización, las formulaciones pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, brebajes (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellos destinados a la absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; o administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida.

[0222] Si bien es posible administrar los ingredientes activos solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas (composiciones). Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención comprenden al menos un ingrediente activo, junto con uno o más portadores aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El o los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

[0223] Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración anteriores. En algunas formas de realización, las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con los ingredientes inactivos (por ejemplo, un portador, excipientes farmacéuticos, etc.) que constituyen uno o más ingredientes auxiliares. En algunas formas de realización, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

[0224] En algunas formas de realización, las formulaciones descritas en este documento que son adecuadas para administración oral se presentan como unidades discretas que incluyen, pero no se limitan a cápsulas, sellos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

[0225] En algunas formas de realización, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden uno o más compuestos descritos en el presente documento junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Cuando se utilizan para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o en aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable al paladar. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que sea adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y desintegración, como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina

o goma arábiga; y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas, incluida la microencapsulación, para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, de ese modo, proporcionar una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal, como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

[0226] La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas formas de realización, una forma de dosificación para administración oral a humanos contiene aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad adecuada de material portador (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente). En ciertas formas de realización, el material portador varía de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 95 % de la composición total (peso:peso).

[0227] Se debe entender que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

[0228] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se definió anteriormente junto con un portador veterinario.

[0229] Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otra manera son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

[0230] La dosis efectiva del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la condición que se está tratando, la toxicidad, si un compuesto se está usando profilácticamente (dosis más bajas), el método de administración y la formulación farmacéutica, y será determinada por el médico usando estudios de aumento de dosis convencionales.

Vías de administración

[0231] Uno o más compuestos descritos en el presente documento (en adelante denominados los ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluidas la bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluidas la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que una vía preferida puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral.

Identificación y/o caracterización de compuestos/composiciones

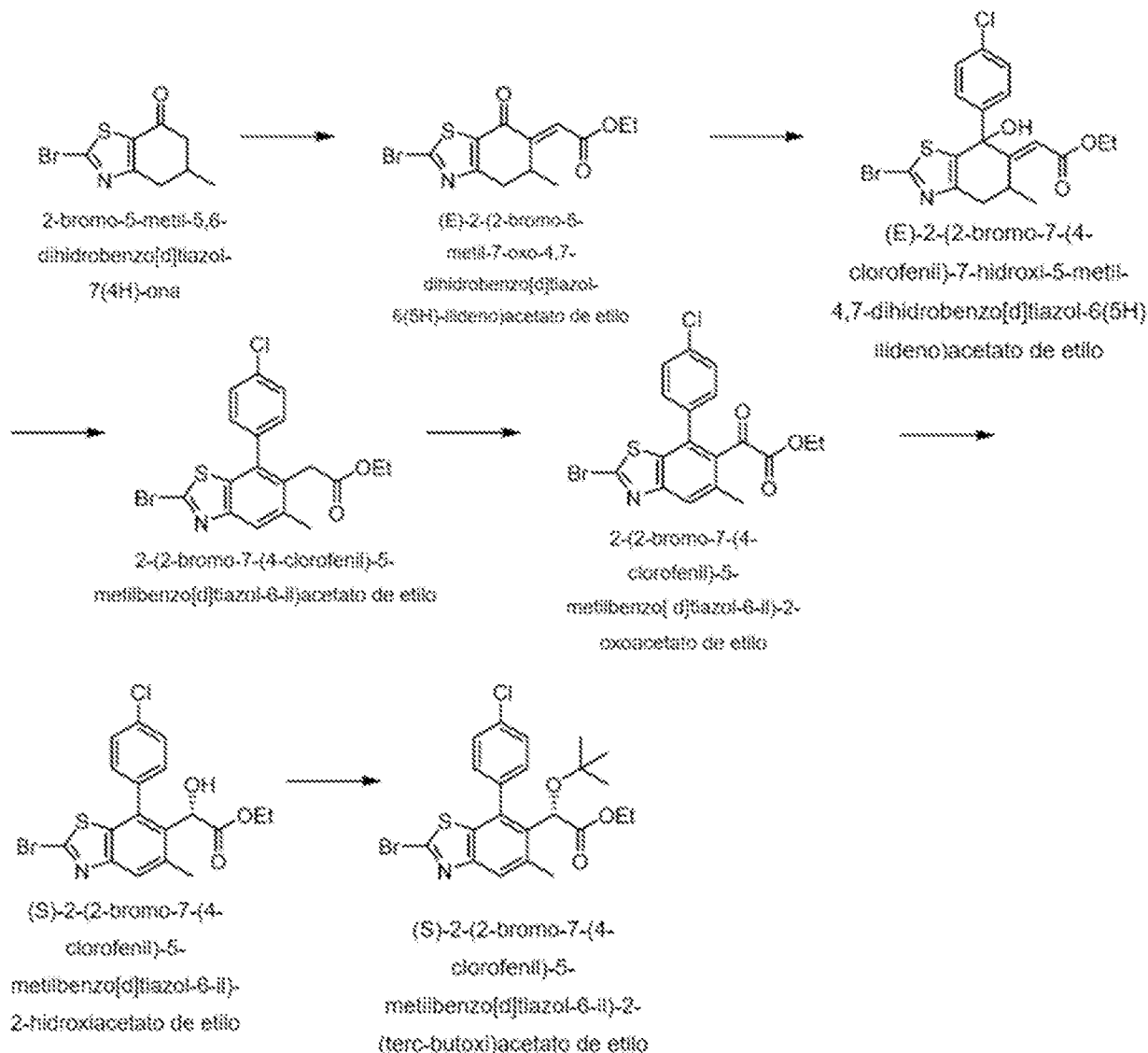
[0232] Las propiedades antivirales de un compuesto de la invención se pueden determinar utilizando los métodos descritos a continuación.

[0233] Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si hay portadores farmacéuticos presentes, así como del tipo de formulación y modo de administración empleados, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

[0235] La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes de compuestos (incluidos los compuestos de la invención) e intermedios útiles para preparar compuestos de la invención.

EJEMPLIFICACIÓN

Ejemplo 1. Preparación de (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo.



[0236] Preparación de (E)-2-(2-bromo-5-metil-7-oxo-4,7-dihidrobenzo[d]tiazol-6(5H)-ilideno)acetato de etilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 3,0 L con 2-bromo-5-metil-5,6-dihidrobenzo[d]tiazol-7(4H)-ona (75,0 g, 305 mmol, 1,00 equiv), THF anhidro (750 mL) y una solución al 50 % p/v de glioxilato de etilo en tolueno (211 mL, 1,07 mol, 3,50 equiv). La solución resultante se colocó en un baño de agua. Se añadió de forma constante terc-butóxido de litio sólido (48,9 g, 610 mmol, 2,0 equiv) durante un período de 1 min. La reacción se tapó y se agitó durante 4,5 h. La TLC (20 % de EtOAc/80 % de hexano) indicó el consumo total de 2-bromo-5-metil-5,6-dihidrobenzo[d]tiazol-7(4H)-ona. Se añadió rápidamente NH_4Cl acuoso saturado (750 mL). La reacción se agitó durante 15 min. Se añadió H_2O (250 mL). La mayoría de los sólidos se disolvieron. Se añadió HCl acuoso 1,0 M (180 mL) durante un período de 5 min. Después de un breve tiempo, el pH de la capa acuosa era de ~3,5. Se recogió la fase orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 375 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron hasta un volumen mínimo con una temperatura de baño de 50-60 °C y un vacío de 10 mmHg. Se añadió DCM (40 mL). La solución resultante se transfirió a un cartucho de carga de sólidos Combiflash XL mediante carga por gravedad. El cartucho de sólidos se ensambló en línea con una columna de gel de sílice Combiflash XL de 1,5 kg equilibrada con hexano. Se utilizó la siguiente secuencia de elución en gradiente: [100 % de hexano (5 volúmenes de columna, isocrático) → 10 % de EtOAc / 90 % de hexano (10 volúmenes de columna, gradiente lineal) → 10 % de EtOAc / 90 % de hexano (7 volúmenes de columna, isocrático) → 100 % de EtOAc (8 volúmenes de columna, isocrático)]. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron a alto vacío para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3\text{S}$: 330,0 y 332,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); encontrado: 330,0 y 332,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,77 (s, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 2H), 3,23 (dd, J = 17,6, 5,8 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

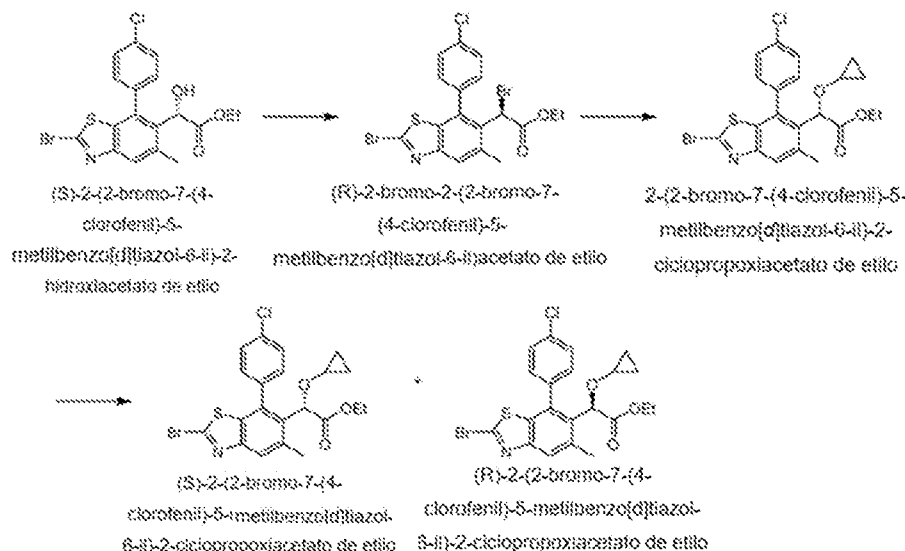
- [0237]** Preparación de (*E*)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-5-metil-4,7-dihidrobenczo[d]tiazol-6(5H)-ilideno)acetato de etilo: Un matraz de 3 litros equipado con un agitador mecánico, embudo de adición y entrada de nitrógeno se cargó con (*E*)-2-(2-bromo-5-metil-7-oxo-4,7-dihidrobenczo[d]tiazol-6(5H)-ilideno)acetato de etilo (24,1 g, 73 mmol, 1,0 equiv) y luego se diluyó con THF (800 mL). A la solución resultante se le añadió 0,6 M de $\text{LaC}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ (243 mL, 146 mmol, 2,0 equiv) y luego la mezcla de reacción se enfrió a -65°C con la ayuda de un baño de acetona con hielo seco. El embudo de adición se cargó entonces con bromuro de 4-clorofenilmagnesio 1,0M (146 mL, 146 mmol, 2,0 equiv) y luego se añadió lentamente a la mezcla de reacción durante un período de 25 minutos. Una vez completada la adición, el análisis por TLC mostró el consumo total del material de partida (la TLC del material de partida en EtOAc/Hex al 20 % tiene $R_f = 0,50$; la TLC del producto en EtOAc/Hex al 20 % tiene $R_f = 0,38$), y la reacción se extinguió con NH_4Cl saturado (100 mL) y luego se diluyó con EtOAc (1 L) y H_2O (1,5 L). Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente con agitación. Las capas se separaron y el extracto acuoso se lavó con EtOAc (1 L). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de un pequeño tapón de gel de sílice eluyendo con EtOAc y luego se concentraron al vacío. El residuo crudo resultante se cromatografió utilizando un cartucho de gel de sílice de fase normal RediSep de 330 g (EtOAc/Hex, 5 %→15 %) en un sistema CombiFlash para proporcionar el producto deseado. TLC (20 % EtOAc/Hex) $R_f = 0,38$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,57 - 4,40 (m, 1H), 4,22-4,04 (m, 2H), 3,03 (qd, $J = 16,6, 3,8$ Hz, 2H), 2,61 (br s, 1H), 1,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).
- [0238]** Preparación de 2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Ácido polifosfórico (PPA) (140 g) y THF (210 mL) se calentaron a 75°C en un matraz de recuperación de 1 L. Se añadió (*E*)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-7-hidroxi-5-metil-4,7-dihidrobenczo[d]tiazol-6(5H)-ilideno)acetato de etilo (31,0 g, 70,0 mmol) mediante un embudo de adición en THF (70 mL) durante 2 min. El embudo se enjuagó con THF (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre una solución de K_2HPO_4 1 M (1,5 L) seguida de EtOAc (700 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (500 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado que se utilizó sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,29 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4,13 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 3,57 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, $J = 7$ Hz).
- [0239]** Preparación de 2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-oxoacetato de etilo: A una solución de 2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (15,4 g, 36,4 mmol) en THF (146 mL) a -78°C se añadió una solución de KHMDs (1 M en THF, 43,6 mmol, 43,6 mL) durante 5 min. Después de 30 min, se añadió una solución de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (11,4 g, 43,6 mmol) en THF (29 mL). Después de 1 h, se añadió una solución saturada de NH_4Cl (200 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío y se usaron sin purificación adicional.
- [0240]** Al residuo anterior se le añadió CH_2Cl_2 (240 mL) seguido de peryodinato de Dess-Martin (16,9 g, 40,0 mmol). Después de 2 h, se añadieron una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (150 mL) y una solución saturada de NaHCO_3 (150 mL) y agua (100 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. Se añadió una mezcla de hexanos/EtOAc (9:1). La mezcla se filtró, los sólidos se lavaron con hex/EtOAc adicional (9:1) y el filtrado se concentró. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna (5 %-10 % EtOAc/hex) para dar el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 3,91 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2,52 (s, 3H), 1,08 (t, 3H, $J = 7$ Hz).
- [0241]** Preparación de (*S*)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo: Preparación del catalizador: Se cargó un matraz de 25 ml con dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)rodio(III) (94 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv) y el ligando N-((1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletí)-4-nitrobenzenosulfonamida (153 mg, 0,39 mmol, 2,6 equiv) y se selló con un tapón de goma. El matraz se purgó con argón y luego se añadieron ACN (1,5 mL) y NEt_3 (0,15 mL) al matraz y se colocó un tapón adicional. La solución roja resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante un mínimo de 45 minutos, pero no más de 6 horas, lo que dio como resultado una suspensión naranja heterogénea.
- [0242]** Un matraz de 100 mL se cargó con 2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-oxoacetato de etilo (2,4 g, 5,5 mmol, 1,0 equiv) y se selló con un tapón de goma. El matraz se purgó con argón y se cargó ACN (11 mL) y NEt_3 (1,9 mL, 13,6 mmol, 2,5 equiv) y se inició la agitación. La solución se enfrió a 0°C y luego se añadió HCO_2H (0,63 mL, 16,7 mmol, 3,0 equiv) a la solución a una velocidad para mantener una temperatura interna no superior a 20°C . Una vez completada la adición, la solución se dejó enfriar de nuevo a 0°C . A continuación, se burbujó argón a través de la solución utilizando una unidad de dispersión de gas poroso. A la solución de agitación a 0°C se le cargó la solución de catalizador preparada (0,5 mL, 0,05 equiv) a partir de la preparación de catalizador anterior. La solución se agitó a 0°C con el burbujeo de argón a través de la solución hasta que la TLC indicó el consumo completo del material de partida (10-18 h). La reacción se extinguió con H_2O y luego se diluyó con EtOAc y se dejó calentar a temperatura ambiente. Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó una vez más con H_2O . A continuación, el extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice eluyendo con EtOAc y se concentró al vacío. El residuo crudo resultante se cromatografió utilizando un cartucho de gel de sílice de fase normal RediSep de 80 g (EtOAc/Hex, 5 %→20 %) en un sistema CombiFlash para dar el producto deseado. TLC (20 % EtOAc/Hex) $R_f = 0,27$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 5,23 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,29 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 2,48 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

[0243] Preparación alternativa de (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo: Se enfrió una solución de 2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-oxoacetato de etilo (10,60 g, 25,0 mmol) en PhMe (100 mL) a -30°C . Se añadió catalizador (R)-Me-CBS (1,39 g, 5,00 mmol), seguido inmediatamente por catecolborano destilado (4,00 mL, 37,5 mmol). A las 1,2 h, se añadió catalizador de CBS (R)-Me (700 mg, 2,50 mmol). Después de 30 min, la reacción se extinguió con EtOAc (30 mL). Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (50 mL) y la reacción se calentó a 23°C y se agitó durante 30 min adicionales. La fase orgánica se recogió, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (1x), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. Se añadió benceno y la solución resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para dar el producto. LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_3\text{S}$: 440,0, 442,0, 440,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 440,2, 442,1, 444,1 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (s, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,31 - 4,12 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

[0244] Preparación de (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo: Una suspensión de (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo (7,20 g, 16,9 mmol) en acetato de terc-butilo (100 mL) se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió HCl acuoso al 70 % p/v (293 μL , 3,4 mmol) gota a gota durante 5 min. La reacción se calentó a 23°C , luego se agitó durante 2,3 h. En este punto, la reacción se transfirió a un embudo de adición. La reacción se añadió a una solución de NaHCO_3 acuoso saturado a 23°C (400 mL) durante 30 min. Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante otros 15 min. El sistema resultante se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. Quedó algo de acetato de terc-butilo residual. Se añadió hexano (200 mL) y la suspensión se concentró una vez más. El residuo resultante (razonablemente libre de acetato de terc-butilo) se trató con benceno y se cargó en una columna de gel de sílice ISCO "dorada" de 330 g. Se utilizó la siguiente secuencia de elución en gradiente: [100 % hexano (5 volúmenes de columna, isocrático) $\rightarrow$ 10 % EtOAc / 90 % hexano (5 volúmenes de columna, gradiente lineal $\rightarrow$ 10 % EtOAc / 90 % hexano (5 volúmenes de columna) $\rightarrow$ 100 % EtOAc (10 volúmenes de columna)]. Las fracciones que contenían el producto se agruparon, se concentraron y se coevaporaron con Et_2O (100 mL) para dar el producto deseado. LCMS ESI $^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrClNO}_3\text{S}$: 496,0, 498,0 y 500,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); encontrado: 496,2, 498,2 y 500,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 0,96 (s, 9H).

Ejemplo 2. Preparación de (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo

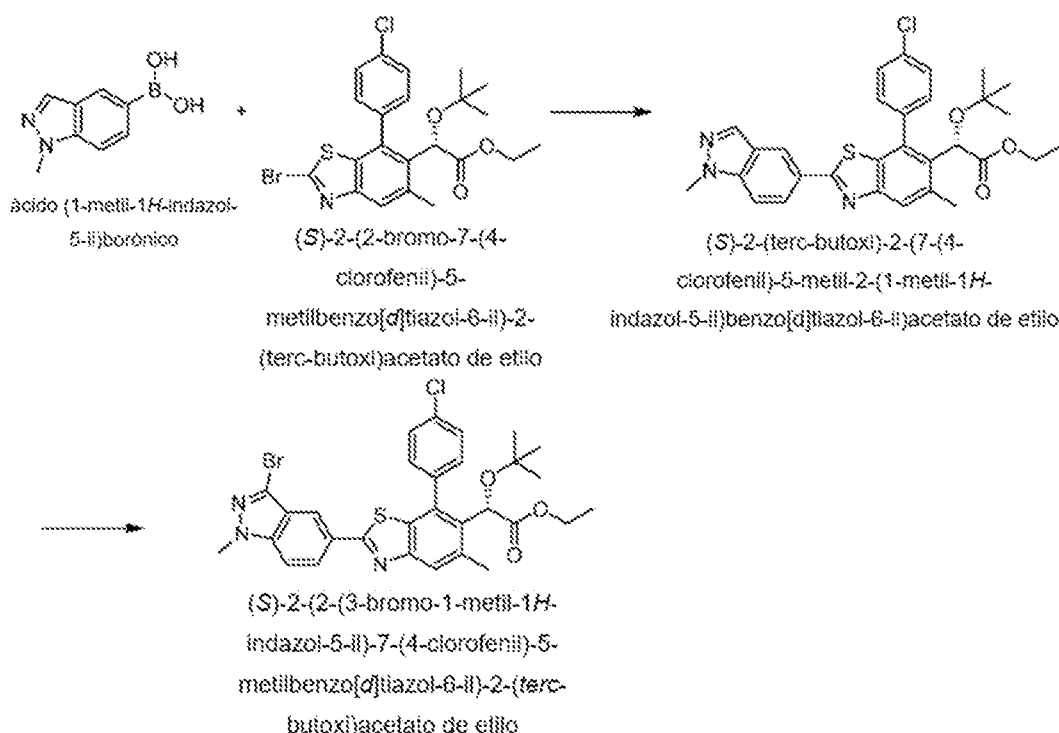


[0245] Preparación de (R)-2-bromo-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: se realizaron dos reacciones en paralelo: A una solución de (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo (23 g, 52,2 mmol, 1,0 eq) en DCM (350 mL) se añadió una solución de mezcla de 1H-benzotriazol (6,84 g, 57,4 mmol, 1,1 eq) y SOBn (11,9 g, 57,4 mmol, 1,1 eq) en DCM (50 mL) a 15°C . La reacción se agitó durante 2 horas a 15°C . La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1, $R_f = 0,5$) mostró que el (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo se había consumido por completo y se formaron cuatro nuevas manchas. Se combinaron dos reacciones para su tratamiento. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para eliminar el DCM. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con éter de petróleo: acetato de etilo (20:1) para dar (R)-2-bromo-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo. LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{ClNO}_2\text{S}$: 501,9 ($\text{M}+\text{H}^+$) encontrado: 502,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0246] Preparación de 2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo: Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo. Una mezcla de (*R*)-2-bromo-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (20 g, 39,7 mmol, 1 eq) y ciclopropanol (6,9 g, 119 mmol, 3 eq) en DCE (300 mL, recién destilado a partir de P₂O₅) se agitó con tamices moleculares 4 Å (15 g) durante 0,5 h a 15 °C. A una suspensión de AgOTf (30,6 g, 119 mmol, 3 eq) en DCE (300 mL, recién destilado a partir de P₂O₅) se añadió 4 Å tamices moleculares (15 g). La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h en oscuridad. Las dos mezclas se mezclaron y se agitaron a 80 °C en oscuridad durante 1,5 h. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. Se combinaron dos reacciones para el procesamiento. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluida con éter de petróleo: acetato de etilo (20:1) para dar el producto puro. Al sólido se le añadió éter de petróleo (70 mL). La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h. La mezcla se filtró. El sólido se secó al vacío para proporcionar 2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₁H₂₀BrClNO₃S: 480,0 (M+H)⁺ encontrado: 480,0 (M+H)⁺.

[0247] Los enantiómeros individuales se separaron usando SFC quiral (OJ (250 mm*30 mm, 5µm); Neu-MeOH) para dar (*S*)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo (pico 1, [α]_D²⁰ -103,59° (c 1,0, CHCl₃)) y (*R*)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo (pico 2, [α]_D²⁰ +98,22° (c 1,0, CHCl₃)).

Ejemplo 3. Preparación de (*S*)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo



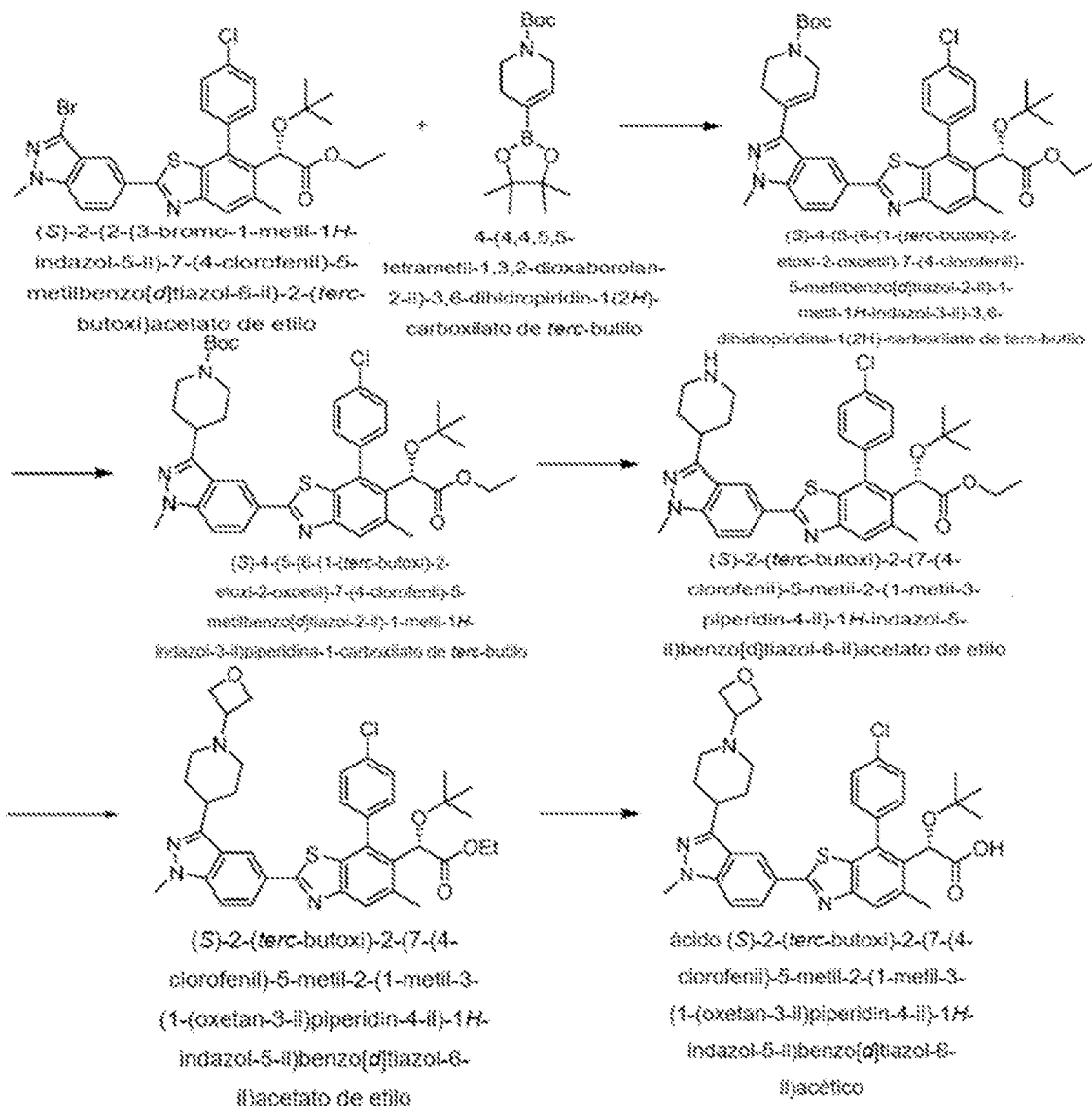
[0248] Preparación de (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Un matraz que contenía (*S*)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (2503 mg, 5,038 mmol), ácido (1-metil-1*H*-indazol-5-il)borónico (1773 mg, 10,09 mmol), carbonato de potasio (2087 mg, 15,1 mmol) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (585 mg, 0,506 mmol) se purgaron con gas argón durante 5 min y luego se añadió agua (6 mL) y dioxano (24 mL). Después de purgar adicionalmente con gas argón durante -1 min, el matraz se mantuvo herméticamente cerrado con un septo y se calentó en un baño a 95 °C durante 1,25 h. Después de filtrar la mezcla a través de celite y lavar con dioxano, el filtrado y el lavado se concentraron a sequedad. Después de agitar el residuo con diclorometano (-200 mL), la solución se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (120 g, oro, 0 - 40 % EtOAc/Hex) para obtener el producto del título. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₀H₃₁ClN₃O₃S: 548,18 (M+H)⁺ encontrado: 548,29 (M+H)⁺.

[0249] Preparación de (*S*)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: Una solución de (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (2357 mg, 4,3 mmol) en acetonitrilo (22 mL) se agitó a 0 °C como *N*-bromosuccinimida (843 mg, 4,73 mmol) se añadió. Después de 5 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 17 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (200 mL x 1) y agua (200 mL x 1). Después de que las capas acuosas se extrajeron con diclorometano (100 mL x 1), las dos capas orgánicas

se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por Combiflash (120 g, oro, 0 - 35 % EtOAc/Hex) para obtener el producto del título. LCMS-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{BrClN}_3\text{O}_3\text{S}$: 626,09 (M+H)⁺ encontrado: 626,25 (M+H)⁺.

5 Método A

Ejemplo 4. Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo



[0250] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: En un vial para microondas que contiene (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (250 mg, 0,40 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (185 mg, 0,60 mmol), carbonato de potasio (165,3 mg, 1,2 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (46 mg, 0,04 mmol) se añadió agua (1 mL) y dioxano (4 mL). Se purgó con gas argón durante 10 min. La mezcla se tapó y se calentó en microondas a 110 °C durante 2 h. Después de que la reacción se completó y se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0 - 50 % EtOAc/Hex) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para: $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$; 729,3 (M+H)⁺; encontrado: 729,1 (M+H)⁺.

[0251] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (S)-4-(5-(6-(1-(terc-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (263 mg, 0,361 mmol), rodio sobre alúmina, 5 % en peso (111 mg, 0,054 mmol) en etanol (40 mL) se evacuó y se rellenó con

hidrógeno (3x). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para dar el producto deseado como un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₈ClN₄O₅S; 731,3 (M+H)⁺ encontrado: 731,1 (M+H)⁺.

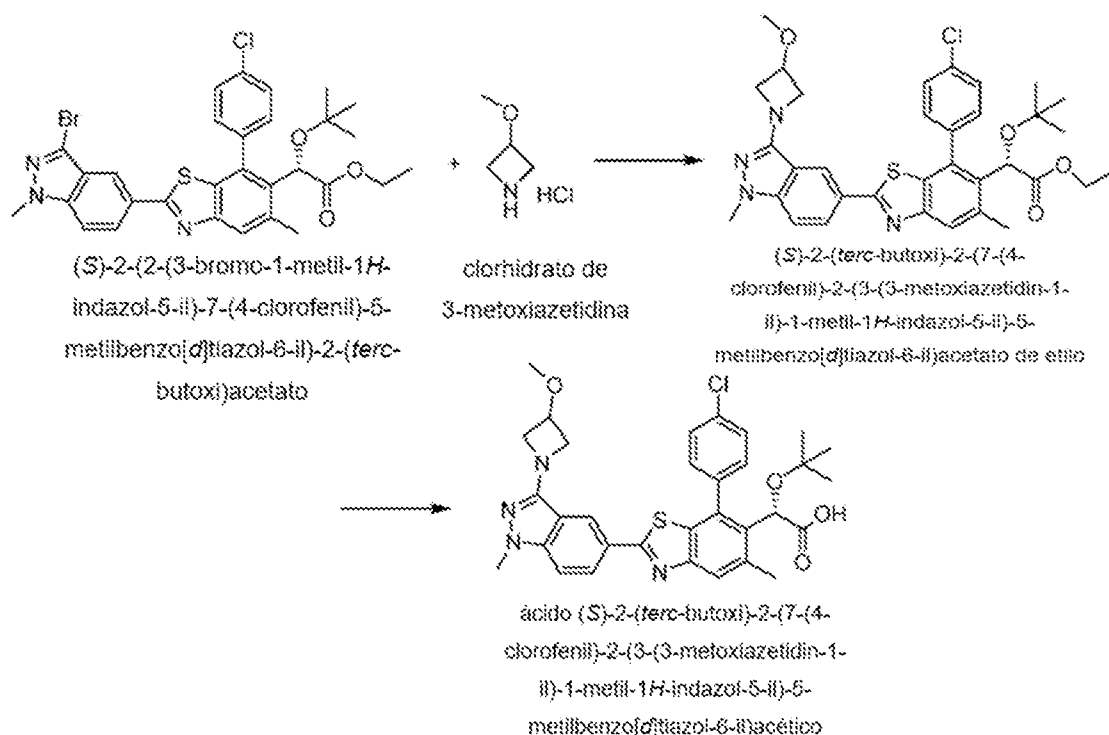
[0252] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (214 mg, 0,293 mmol) en 1,25 HCl en isopropanol (5,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con cuidado con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto deseado crudo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₀ClN₄O₅S; 631,2 (M+H)⁺ encontrado: 631,3 (M+H)⁺.

[0253] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (36 mg, 0,057 mmol), 3-oxetanona (41 mg, 0,57 mmol), ácido acético (2 gotas) y cianoborohidruro de sodio (35,8 mg, 0,57 mmol) en metanol (1 mL) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La LCMS mostró una conversión completa. La mezcla de reacción se llevó al siguiente paso directamente. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₄ClN₄O₄S; 687,3 (M+H)⁺ encontrado: 687,4 (M+H)⁺.

Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: A la mezcla de reacción anterior de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (0,057 mmol) se añadió THF (1 mL), MeOH (1 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10μ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,30 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,91 - 4,77 (m, 2H), 4,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,17 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,17 (s, 4H), 0,94 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₀ClN₄O₄S; 659,2 (M+H)⁺ encontrado: 659,4 (M+H)⁺.

Método B

Ejemplo 5. Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-metoxiazetidín-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (2)



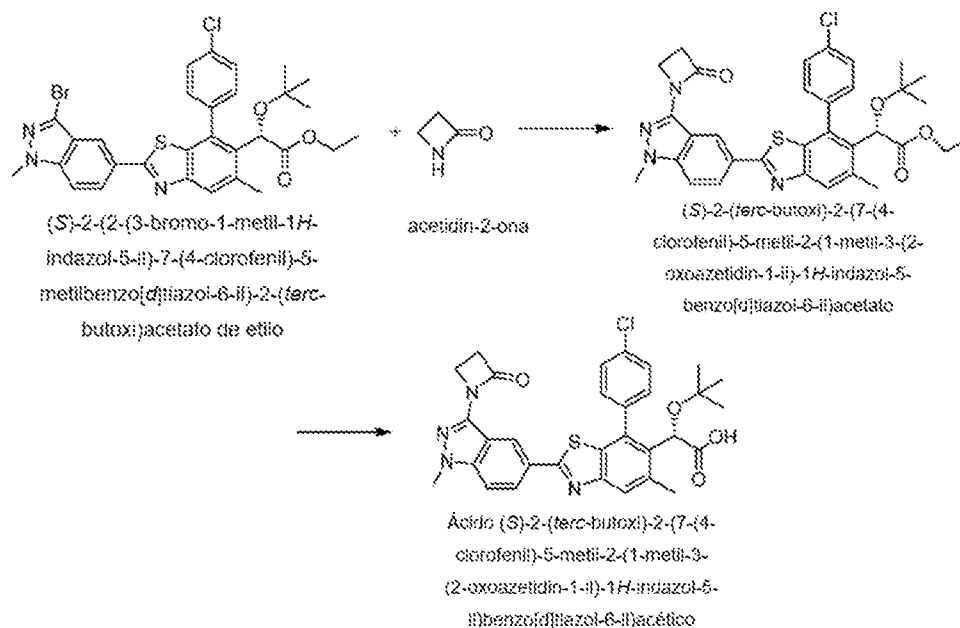
[0254] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-metoxiazetidín-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A un vial de microondas que contenía Tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0)

(6,57 mg, 7,18 μ mol), 2-(dodiclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (3,42 mg, 7,18 μ mol) y carbonato de cesio (78,0 mg, 239 μ mol) en 1,4-dioxano (1 mL) se purgó con argón durante 5 min. (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato (30 mg, 0,05 mmol) y clorhidrato de 3-metoxiacetidina (17,74 mg, 0,14 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se selló y se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0 - 50 % EtOAc/Hex más 0,1 % TFA) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para: $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{SO}_4$; 633,2 (M+H)⁺ encontrado: 633,3 (M+H)⁺.

[0255] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-metoxiacetidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-metoxiacetidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (20 mg, 0,03 mmol) se le añadió THF (1,5 mL), MeOH (0,2 mL) e hidróxido de sodio acuoso al 50 % (0,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10 μ C18, 40 - 100 % ACN/ H_2O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,16 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,46 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,49 - 3,96 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 0,94 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$; 605,2 (M+H)⁺; encontrado: 605,3 (M+H)⁺.

Método C

Ejemplo 6. Preparación del ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxoacetidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (3)



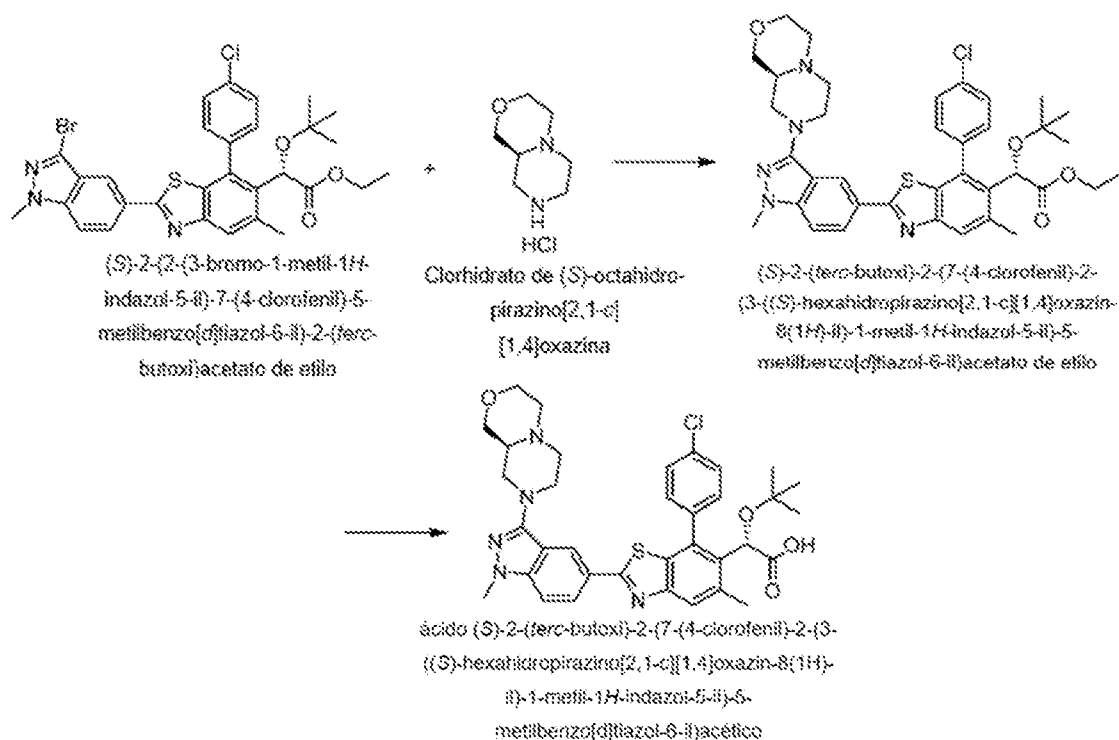
[0256] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxoacetidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Un vial de microondas que contenía Tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (4,4 mg, 5 μ mol), 2-(dodiclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (2,3 mg, 5,0 μ mol) y carbonato de cesio (52 mg, 160 μ mol) en 1,4-dioxano (1 mL) se purgó con argón durante 5 min. Se añadieron (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (20 mg, 0,032 mmol) y acetidin-2-ona (6,8 mg, 0,096 mmol) y la mezcla se selló y se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 h. Para probar el efecto del disolvente, se prepararon dos reacciones adicionales con exactamente los mismos reactivos y cantidades en tolueno y t-BuOH por separado, lo que dio los mismos resultados. Después de enfriar a temperatura ambiente, las tres mezclas de reacción resultantes se combinaron, se diluyeron con acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0 - 10 % MeOH/ CH_2Cl_2) para dar el producto deseado (que contiene impurezas del catalizador). LCMS-ESI⁺: calculado para: $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$; 617,2 (M+H)⁺ encontrado: 617,3 (M+H)⁺.

[0257] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-metoxiacetidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxoacetidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo en piridina (1,5 mL) se añadió hidrato de yoduro de litio (240 mg, 1,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó en microondas a 170 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió con

hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó mediante Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10μ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,14 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,14 - 8,00 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 1H), 7,59 - 7,42 (m, 3H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 22,6 Hz, 6H), 5,88 (dd, J = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₁H₂₉ClN₄O₄S; 589,2 (M+H)⁺ encontrado: 589,3 (M+H)⁺.

Método D

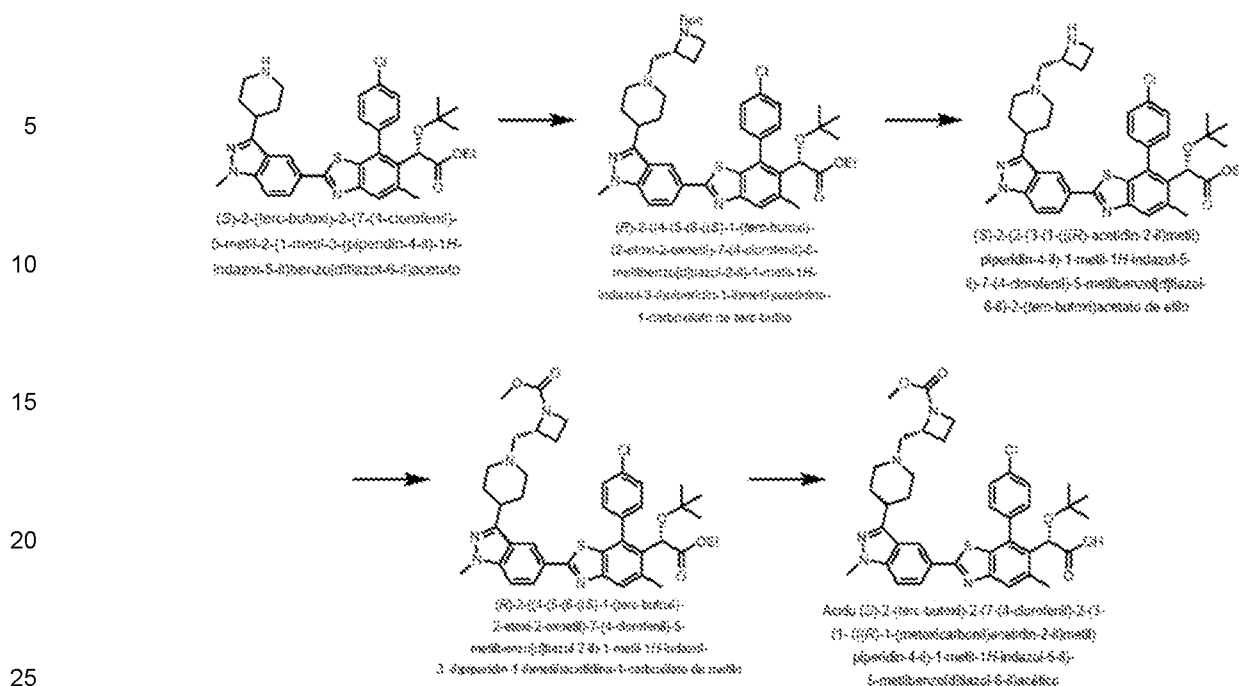
Ejemplo 7. Preparación del ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (4).



[0258] Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo (110 mg, 0,175 mmol), clorhidrato de (S)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (87 μl, 0,53 mmol), SPhos Pd G2 (24 mg, 0,035 mmol) y *t*-butóxido de potasio (104 mg, 1,2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 mL) se colocó en un vial de microondas y reaccionó bajo microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en metanol, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró. A esta mezcla cruda se le añadió THF (1,5 mL), MeOH (0,2 mL) e hidróxido de sodio acuoso al 50 % (0,4 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10μ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,09 (q, J = 12,2, 10,1 Hz, 3H), 3,93 (s, 4H), 3,66 (dt, J = 28,8, 12,7 Hz, 3H), 3,45 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,93 - 0,77 (m, 3H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₃₈ClN₅O₄S; 660,2 (M+H)⁺ encontrado: 660,4 (M+H)⁺.

Método E

Ejemplo 8. Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-((*R*)-1-(metoxicarbonil)acetidin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (5):



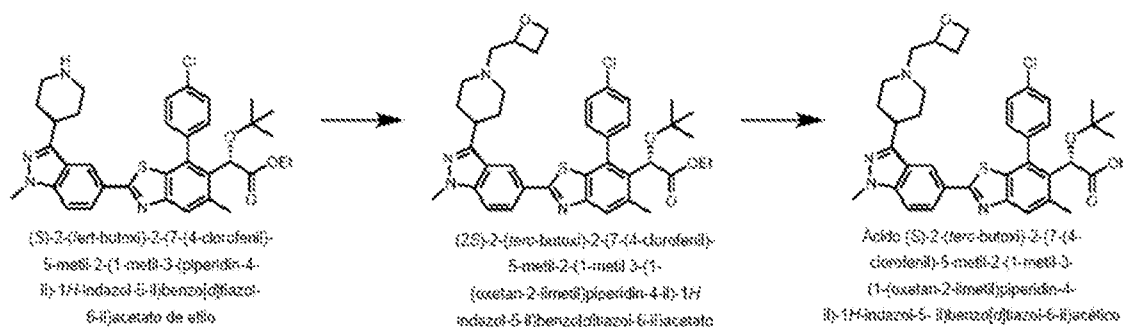
[0259] Preparación de (*R*)-2-((4-(5-(6-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxy-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-il)metil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (100 mg, 0,160 mmol) en acetonitrilo (4,0 mL) a temperatura ambiente se añadió carbonato de cesio (284 mg, 0,870 mmol) y (*R*)-2-(bromometil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (198 mg, 0,790 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (0 - 15 % MeOH/CH₂Cl₂) y se concentró para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₄H₅₅ClN₅O₅S: 800,36 (M+H)⁺ encontrado: 800,39 (M+H)⁺.

[0260] Preparación de (*S*)-2-((3-(1-(((*R*)-acetidin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: Se preparó una solución de (*R*)-2-((4-(5-(6-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxy-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-il)metil)acetidin-1-carboxilato de etilo (88 mg, 0,011 mmol) en HCl 1,25 M en isopropanol (5,0 mL). Se agitó durante 36 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar (*S*)-2-((3-(1-(((*R*)-acetidin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato que se usó en el siguiente paso sin purificación. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₇ClN₅O₃S: 700,31 (M+H)⁺ encontrado: 700,68 (M+H)⁺.

[0261] Preparación de (*R*)-2-((4-(5-(6-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxy-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-il)metil)acetidin-1-carboxilato de metilo: A una solución de (*S*)-2-((3-(1-(((*R*)-acetidin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (15 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (0,5 mL) a 0 °C seguido de la adición de cloruro de metilo (0,008 mL, 0,1 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado a 0 °C y se extrajo con diclorometano (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (0 - 15 % MeOH/CH₂Cl₂) y se concentró para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₁H₄₉ClN₅O₅S: 758,31 (M+H)⁺ encontrado: 758,66 (M+H)⁺.

[0262] Preparación de ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(((*R*)-1-(metoxycarbonil)acetidin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: Una solución de (*R*)-2-((4-(5-(6-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxy-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-il)metil)acetidin-1-carboxilato (10 mg, 0,013 mmol) e hidróxido de sodio 2,5 M (0,040 mL, 0,11 mmol) en metanol (0,5 mL) se agitó a 50 °C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMF/metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo de color amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,46 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 4H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,78 - 3,34 (m, 5H), 3,24 - 3,10 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,58 - 2,06 (m, 7H), 1,35 - 1,17 (m, 1H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₈ClN₅O₅S: 730,28 (M+H)⁺ encontrado: 730,71 (M+H)⁺.

Ejemplo 9. Preparación del ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (6):

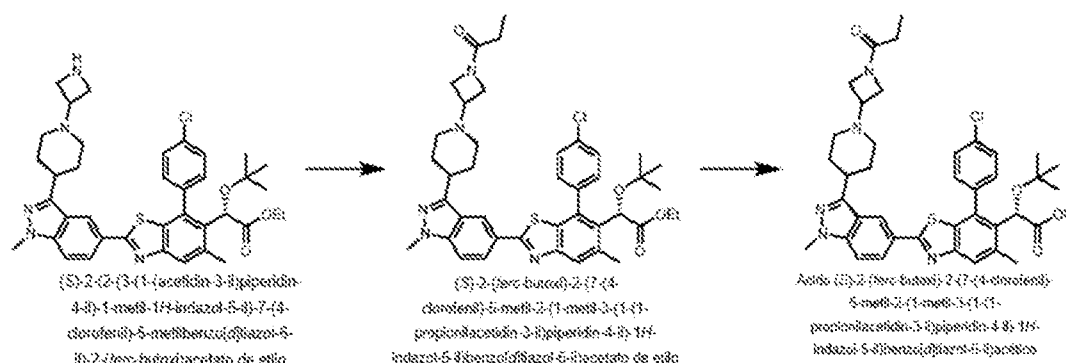


[0263] Preparación de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (10 mg, 0,016 mmol) y 2-(bromometil)oxetano (4,8 mg, 0,032 mmol) en DMF (0,5 mL) a temperatura ambiente se añadió carbonato de cesio (11 mg, 0,035 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se concentró. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La mezcla de reacción cruda se disolvió en DMF/metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/ H_2O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. LCMS-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 701,29 (M+H)⁺ encontrado: 701,63 (M+H)⁺.

[0264] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: Una solución de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (5,9 mg, 0,0084 mmol) e hidróxido de sodio 2,0 M (0,04 mL, 0,08 mmol) en metanol (0,5 mL) se agitó a 50 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMF/metanol, filtrado a través de un filtro de jeringa y purificado por Gilson HPLC (Gemini, 5-100 % ACN/ H_2O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,46 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 4H), 5,33 - 5,22 (m, 2H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,71 - 4,59 (m, 1H), 4,05 (d, 3H), 3,82 - 3,63 (m, 3H), 3,61 - 3,35 (m, 3H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,60 - 2,47 (m, 1H), 2,44 - 2,12 (m, 4H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 673,26 (M+H)⁺ encontrado: 673,62 (M+H)⁺.

Método F

Ejemplo 10. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1-propionilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (7):



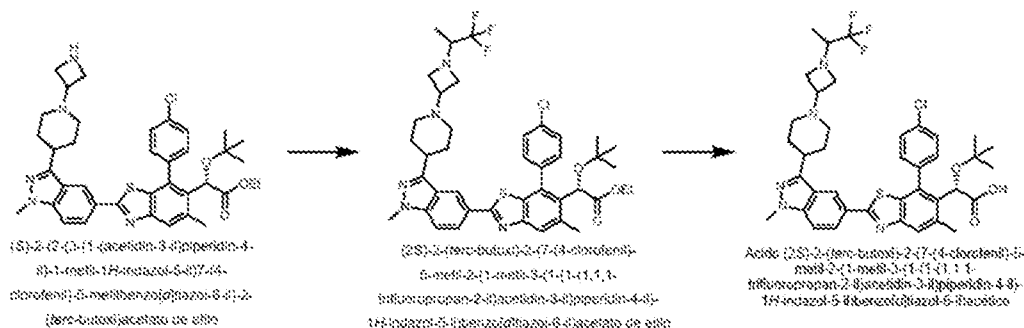
[0265] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1-propionilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A una solución de (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (10 mg, 0,015 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,051 mL, 0,29 mmol) en metanol (0,5 mL) se añadió cloruro de propionilo (0,013 mL, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante una hora. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se concentró. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1-propionilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo que se utilizó en el

siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₁H₄₉ClN₅O₄S: 742,32 (M+H)⁺ encontrado: 742,68 (M+H)⁺.

[0266] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1-propionilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: Se utilizó una solución de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1-propionilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato (11 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de sodio 2,0 M (0,11 mL, 0,22 mmol) en metanol (0,5 mL) se agitó a 50 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMF/metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5-100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,47 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 - 7,56 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,63 - 4,53 (m, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,77 - 3,47 (m, 2H), 3,27 - 3,08 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,46 - 2,17 (m, 5H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₈ClN₅O₄S: 714,29 (M+H)⁺ encontrado: 714,66 (M+H)⁺.

Método G

Ejemplo 11. Preparación del ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (8):

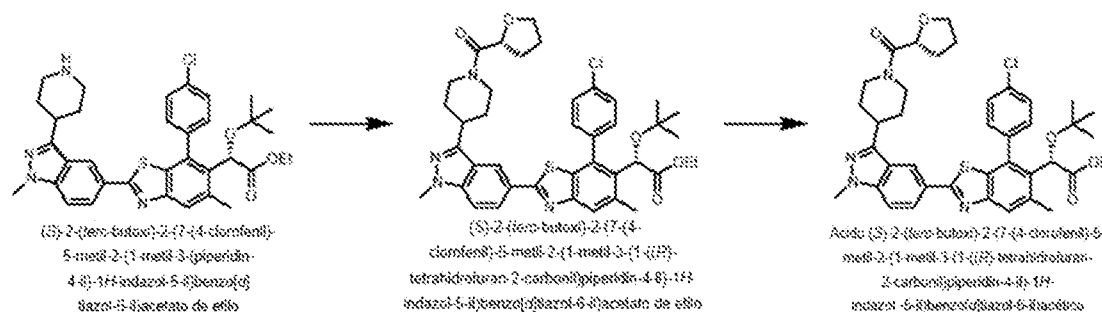


[0267] Preparación de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A una solución de (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (10 mg, 0,015 mmol) y 1,1,1-trifluoropropan-2-ona (0,013 mL, 0,15 mmol) en metanol (0,5 mL) a 0 °C se añadió cianoborohidruro de sodio (9,2 mg, 0,15 mmol) y ácido acético (0,004 mL, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 minutos, luego se retiró del baño de hielo y se agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₁H₄₈ClF₃N₅O₃S: 782,31 (M+H)⁺ encontrado: 782,58 (M+H)⁺.

[0268] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: A una solución de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (10 mg, 0,013 mmol) en metanol (0,5 mL) se añadió hidróxido de sodio 2,0 M (0,096 mL, 0,19 mmol) y se calentó a 50 °C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMF/metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,46 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 - 7,52 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,02 - 3,39 (m, 8H), 3,23 - 3,02 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,43 - 2,13 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₄ClF₃N₅O₃S: 754,28 (M+H)⁺ encontrado: 754,57 (M+H)⁺.

Método H

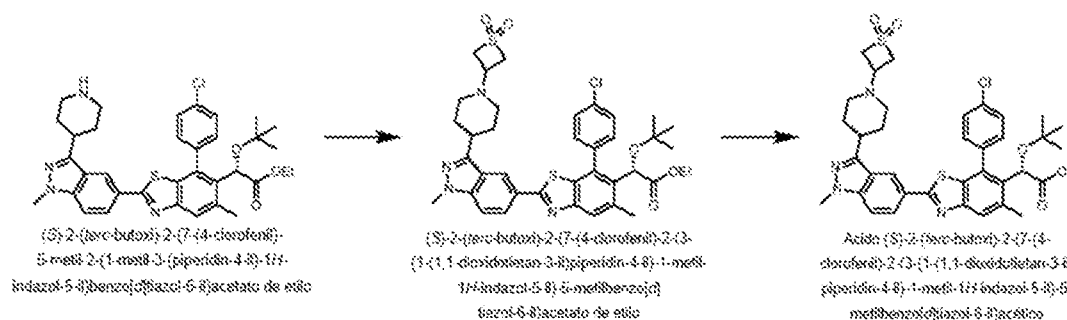
Ejemplo 12. Preparación del ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (9):



[0269] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A una solución de ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (18 mg, 0,16 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió HATU (21 mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos seguido de la adición de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)acetato)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (20 mg, 0,032 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (0,028 mL, 0,16 mmol) y se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (0 - 100 % EtOAc/Hex) y se concentró para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₆ClN₄O₅S: 729,29 (M+H)⁺ encontrado: 729,49 (M+H)⁺.

[0270] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (19 mg, 0,026 mmol) e hidróxido de sodio 2,0 M (0,19 mL) en metanol (1,0 mL) se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMF/metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,38 (s, 1H), 8,09- 8,00 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72- 7,67 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 4,25 - 4,09 (m, 1H), 4,01 - 3,80 (m, 5H), 3,51 - 3,32 (m, 1H), 3,26 (d, J = 11,5 Hz, OH), 2,99- 2,85 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,31 - 1,75 (m, 9H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₂ClN₄O₅S: 701,26 (M+H)⁺ encontrado: 701,33 (M+H)⁺.

Ejemplo 13. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1,1-dioxidotietan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (10):



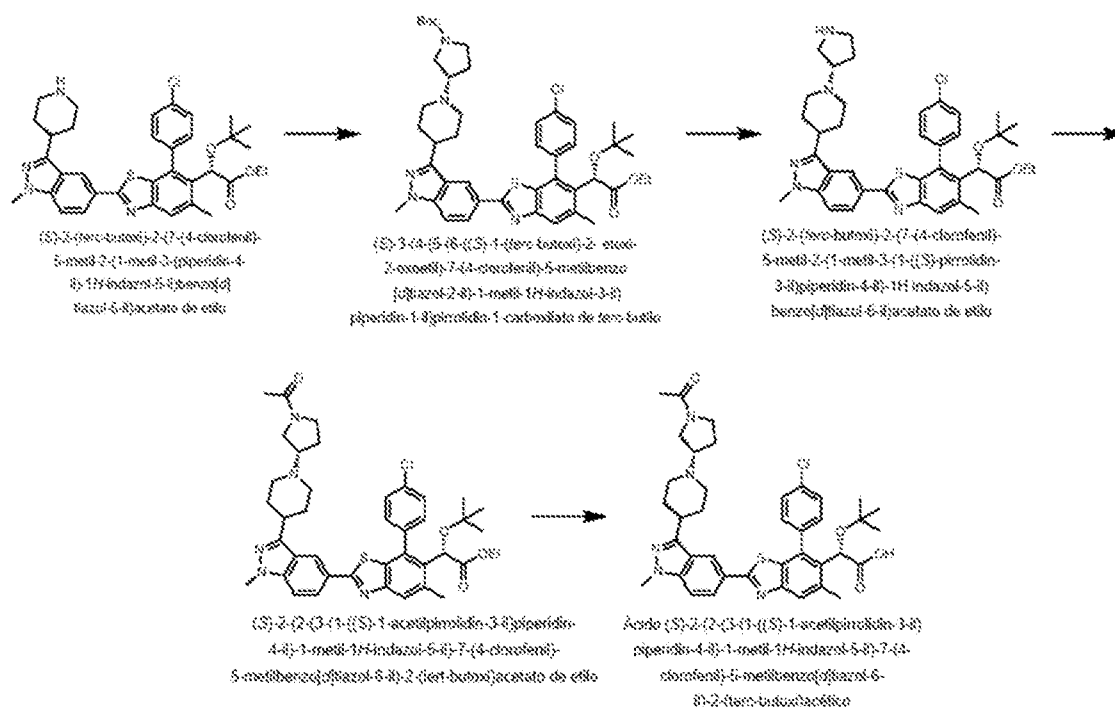
[0271] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1,1-dioxidotietan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (10 mg, 0,016 mmol) y 1,1-dióxido de tietan-3-ona (1,9 mg, 0,016 mmol) en tetrahidrofurano (0,2 mL) se añadió isopropóxido de titanio(IV) (0,006 mL, 0,02 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas, seguido de la adición de cianoborohidruro de sodio (2,0 mg, 0,032 mmol). Después de una hora, la mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (0 - 100 % EtOAc/Hex) y se concentró para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₄ClN₄O₅S₂: 735,24 (M+H)⁺ encontrado: 736,97 (M+H)⁺.

[0272] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1,1-dioxidotietan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: Se agitó una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1,1-dioxidotietan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (2,7 mg, 0,0037 mmol) e hidróxido de sodio 2,0 M (0,018 mL) en metanol (0,5 mL) a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF/metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,47 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H),

7,82 (s, 1H), 7,72 - 7,58 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,57 - 3,36 (m, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,34 - 2,12 (m, 5H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₀ClN₄O₅S₂ 707,21 (M+H)⁺ encontrado: 707,36 (M+H)⁺.

5 Método I

Ejemplo 14. Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-((S)-1-acetilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (11):



[0273] Preparación de (S)-3-(4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (1,0 g, 1,6 mmol), 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,9 g, 16 mmol), y ácido acético (0,45 mL, 7,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (12,0 mL) se añadió triacetoxihorohidruro de sodio (1,7 g, 7,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por Combi Flash (0 - 20 % MeOH/DCM) para dar el producto deseado. Los diastereómeros se separaron por Chiralpak IC. LCMS ESI⁺: calculado para C₄₄H₅₅ClN₅O₅S: 800,36 (M+H)⁺ encontrado: 800,41 (M+H)⁺.

[0274] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((S)-pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: (S)-3-(4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (430 mg, 0,537 mmol) se disolvió en HCl 1,25 M en isopropanol. (50,0 mL) y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((S)-pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

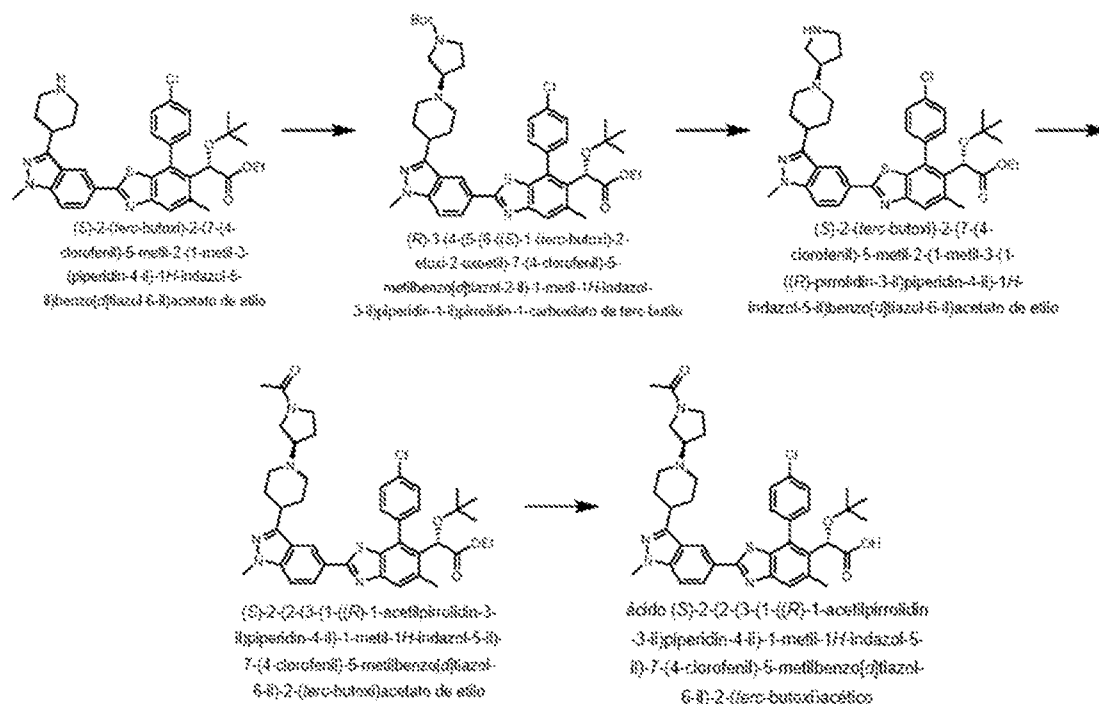
[0275] Preparación de (S)-2-(2-(3-(1-((S)-1-acetilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((S)-pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (51 mg, 0,073 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,73 mmol) en diclorometano (2,5 mL) se añadió cloruro de acetilo (0,03 mL, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar (S)-2-(2-(3-(1-((S)-1-acetilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[0276] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-((S)-1-acetilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético: Una solución de (S)-2-(2-(3-(1-((S)-1-acetilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (51 mg, 0,073 mmol) y ácido acético (0,45 mL, 7,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (12,0 mL) se añadió triacetoxihorohidruro de sodio (1,7 g, 7,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por Combi Flash (0 - 20 % MeOH/DCM) para dar el producto deseado. Los diastereómeros se separaron por Chiralpak IC. LCMS ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₀ClN₄O₅S₂ 707,21 (M+H)⁺ encontrado: 707,36 (M+H)⁺.

il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (54 mg, 0,073 mmol) e hidróxido de sodio 2,5 M (0,15 mL) en metanol (2,0 mL) se agitó a 55 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF/metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,46 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,20 - 3,91 (m, 6H), 3,92 - 3,30 (m, 7H), 2,62 (s, 3H), 2,59-2,15 (m, 6H), 2,12 (d, J = 11,3 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H). LCMS ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₈ClN₅O₄S: 714,29 (M+H)⁺ encontrado: 714,33 (M+H)⁺.

Método J

Ejemplo 15. Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-((R)-1-acetilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (12):



[0277] Preparación de (*R*)-3-(4-(5-(6-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxy-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (1,0 g, 1,6 mmol), 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,9 g, 16 mmol), y ácido acético (0,45 mL, 7,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (12,0 mL) se añadió triacetoxihidruro de sodio (1,7 g, 7,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash (0 - 20 % MeOH/DCM) para dar el producto deseado. Los diastereómeros se separaron por Chiralpak IC. LCMS ESI⁺: calculado para C₄₄H₅₅ClN₅O₅S: 800,36 (M+H)⁺ encontrado: 800,41 (M+H)⁺.

[0278] Preparación de (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((*R*)-pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: (*R*)-3-(4-(5-(6-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxy-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (430 mg, 0,537 mmol) se disolvió en HCl 1,25 M en isopropanol. (50,0 mL) y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se extinguió con solución saturada de bicarbonato de sodio y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((*R*)-pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

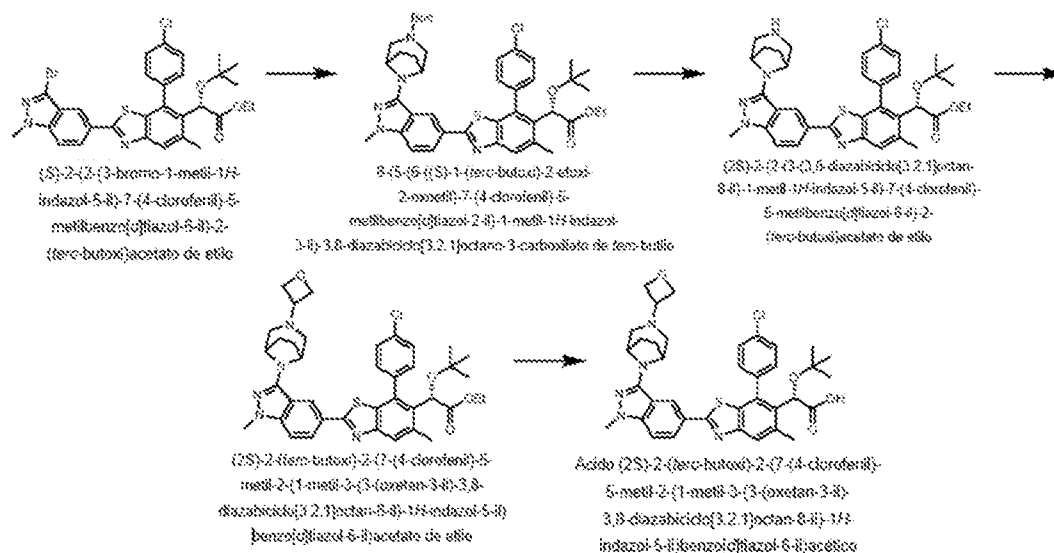
[0279] Preparación de (*S*)-2-(2-(3-(1-((*R*)-1-acetilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: A una solución de (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((*R*)-pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (51 mg, 0,073 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,73 mmol) en diclorometano (2,50 mL) se añadió cloruro de acetilo (0,03 mL, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄)

y se concentró para dar (S)-2-(2-(3-(1-((R)-1-acetilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[0280] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-((R)-1-acetilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético: Una solución de (S)-2-(2-(3-(1-((R)-1-acetilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (54 mg, 0,073 mmol) e hidróxido de sodio 2,5 M (0,15 mL) en metanol (2,0 mL) se agitó a 55 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF/metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,23 - 3,93 (m, 5H), 3,92 - 3,30 (m, 8H), 2,62 (s, 3H), 2,61 - 2,16 (m, 6H), 2,12 (d, J = 11,3 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₈ClN₅O₄S: 714,29 (M+H)⁺ encontrado: 714,33 (M+H)⁺.

Método K

Ejemplo 16. Preparación del ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (13):



[0281] Preparación de 8-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato: Una suspensión de Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0,008 mmol), XPhos (4 mg, 0,008 mmol) y carbonato de cesio (130 mg, 0,400 mmol) en dioxano (2,0 mL) se agitó durante 30 minutos, seguido de la adición de (S)-2-(2-(3-(1-((R)-1-acetilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (50 mg, 0,080 mmol) y 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo (51 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón y se calentó a 100 °C durante una hora. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (0 - 100 % EtOAc/Hex) y se concentró para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₁H₄₉ClN₅O₅S: 738,31 (M+H)⁺ encontrado: 757,41 (M+H)⁺.

[0282] Preparación de (2S)-2-(2-(3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: Una solución de 8-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo (32 mg, 0,042 mmol) en HCl 1,25 M en isopropanol (5,0 mL) se agitó durante 36 horas. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La mezcla de reacción se disolvió en DMF/metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₁ClN₅O₃S: 658,26 (M+H)⁺ encontrado: 658,54 (M+H)⁺.

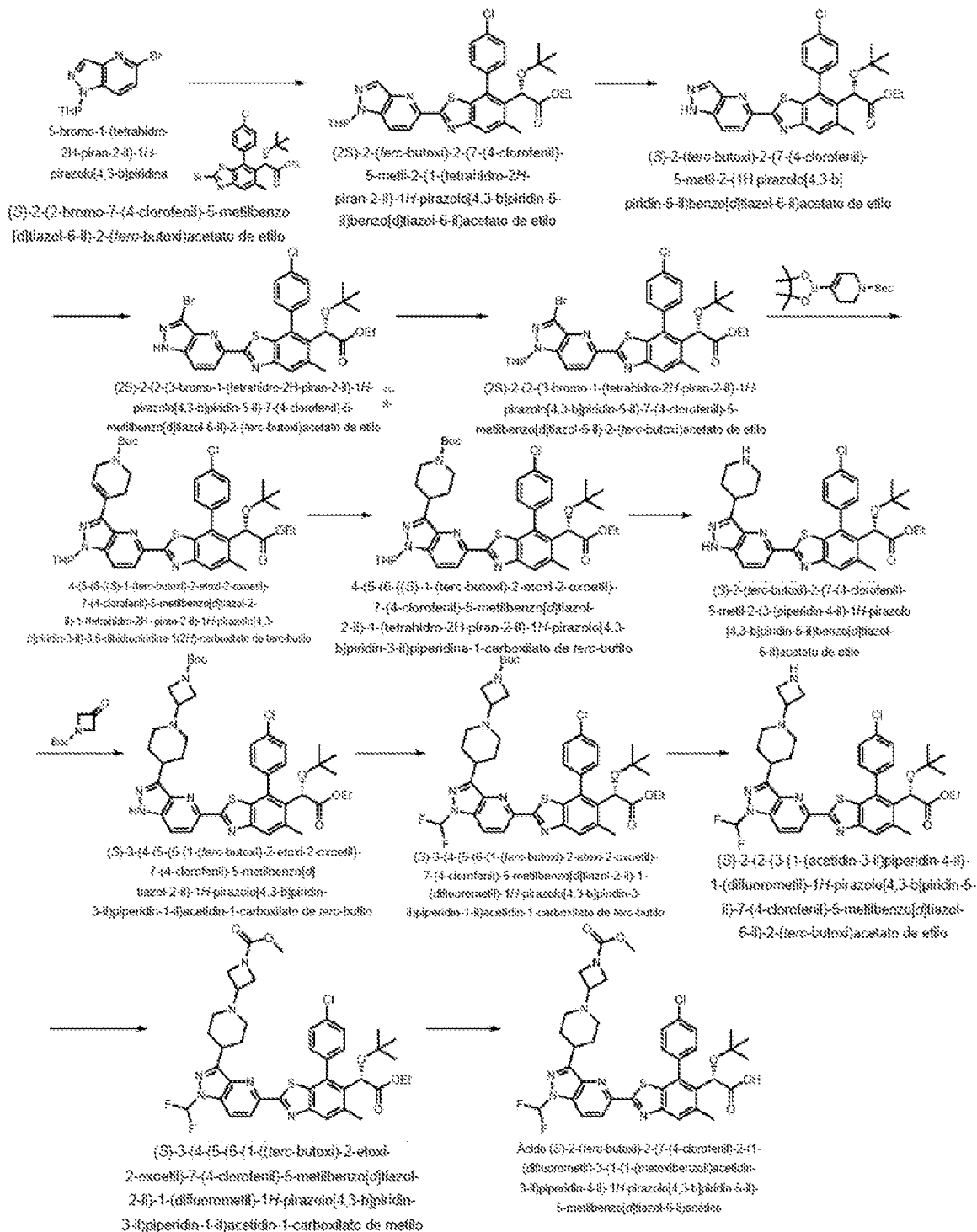
[0283] Preparación de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A una solución de (2S)-2-(2-(3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (25 mg, 0,040 mmol) y oxetan-3-ona (41 mg, 0,57 mmol) en metanol (1,0 mL) a 0 °C se añadió ácido acético (0,012 mL, 0,21 mmol) y cianoborohidruro de sodio (24 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (Na₂SO₄) y

se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (0 - 100 % EtOAc/Hex) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₈ClN₅O₄S: 714,29 (M+H)⁺ encontrado: 714,04 (M+H)⁺.

[0284] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético: Una solución de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo (15 mg, 0,022 mmol), hidróxido de sodio 2,0 M (0,54 mL) y etilenglicol (0,2 mL) en metanol (1,0 mL) se agitó a 60 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF/metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) sin tratamiento para obtener el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,38 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,25 (s, 4,89 - 4,76 (m, 4H), 4,66 (s, 2H), 4,43 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,52 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₁ClN₅O₄S: 686,26 (M+H)⁺ encontrado: 686,22 (M+H)⁺.

Método L

Ejemplo 17. Preparación del ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(difluorometil)-3-(1-(metoxycarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1H pirazol[4,3-*b*]piridin-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético (14)



[0285] Preparación de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo: En un matraz de fondo redondo secado al horno se cargó 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (4,09 g, 14,5 mmol, 1,80 equiv), que luego se disolvió en tolueno:hexanos 5:1 (48 mL). A continuación, la solución de reacción se enfrió a -40 °C y se agregó gota a gota una solución de *n*-butil-litio en hexanos (2,50 M, 6,12 mL, 15,3 mmol, 1,90 equiv). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se enfrió inmediatamente a -78 °C y se agitó durante 4,5 h. A continuación, se añadió una solución de cloruro

de cinc en 2-metiltetrahidrofurano (1,90 M, 8,90 mL, 16,9 mmol, 2,10 equiv), seguida de 22 mL de tetrahidrofurano. Después de agitar a -78 °C durante 25 min, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 1,5 h más. A continuación, se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. A continuación, se añadieron (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo (4,00 g, 8,05 mmol, 1,00 equiv) y Pd(PPh₃)₄ (930 mg, 0,810 mmol, 0,10 equiv). La mezcla de reacción se roció con argón durante 10 min y posteriormente se calentó a 60 °C. Después de agitar durante 1 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 M hasta que todos los sólidos se disolvieron. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado hasta que se alcanzó un pH de 7. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc (60 mL) y se

[0286] separaron las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 30 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex) para proporcionar el producto deseado como un sólido floculante de color amarillo pálido como una mezcla 1:1 de diastereómeros. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 - 8,38 (m, 2 H), 8,28 (s, 2 H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,93 (s, 2H), 7,51 (d, J = 14,8 Hz, 8 H), 5,77 (dt, J = 8,3, 2,3 Hz, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 4,21 (qd, J = 7,1, 3,5 Hz, 4 H), 4,07 - 3,96 (m, 2 H), 3,86 - 3,71 (m, 2 H), 2,61 (s, 6 H), 2,56 - 2,39 (m, 2 H), 2,23 - 2,07 (m, 4 H), 1,89 - 1,62 (m, 6 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 6 H), 0,99 (s, 18 H). LCMS ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₆ClN₄O₄S: 619,21 [M+H]⁺ encontrado: 619,11.

[0287] Preparación de (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: En un matraz de fondo redondo se cargó (2S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (2,00 g, 3,23 mmol, 1,00 equiv), seguido de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol (1,25 M, 129 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días y posteriormente se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH~7. La reacción se concentró al vacío para eliminar todos los volátiles, luego se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (100 mL). Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 80 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex) para proporcionar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 - 8,41 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,98 - 7,85 (m, 2 H), 7,59 - 7,43 (m, 4 H), 5,20 (s, 1 H), 4,23 (qt, J = 7,0, 3,5 Hz, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,99 (d, J = 0,9 Hz, 9 H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₈H₂₈ClN₄O₃S: 535,16 [M+H]⁺ encontrado: 535,19.

[0288] Preparación de (S)-2-(2-(3-bromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo: En un matraz de fondo redondo se cargó (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (1,73 g, 3,23 mmol, 1,00 equiv), que luego se disolvió en diclorometano (35 mL). La solución se enfrió a 0 °C, luego se agregó NaHCO₃ (326 mg, 3,90 mmol, 1,20 equiv). A continuación, se añadió gota a gota una solución madre 1 M de bromo en diclorometano (3,8 8 mL, 3,90 mmol, 1,20 equiv). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 día. La reacción se extinguió con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (15 mL) y se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional (3 x 40 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo floculante pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,15 (br s, 1 H), 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,80 - 7,65 (m, 2 H), 7,59 - 7,41 (m, 4 H), 5,23 (s, 1 H), 4,26 (qd, J = 7,1, 2,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,99 (s, 9 H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₈H₂₇BrClN₄O₃S: 613,07 [M+H]⁺ encontrado: 613,03.

[0289] Preparación de (2S)-2-(2-(3-bromo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo: A un matraz de fondo redondo con barra agitadora se añadió (S)-2-(2-(3-bromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo (807 mg, 1,31 mmol, 1,00 equiv), seguido de diclorometano (12 mL). A continuación, se añadieron 3,4-dihidro-2*H*-pirano (144 µL, 1,58 mmol, 1,20 equiv) y p-TsOH (23 mg, 0,13 mmol, 0,10 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas orgánica y acuosa se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional (3 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex) para producir el producto como una mezcla 1:1 de diastereómeros como un sólido floculento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,06 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 2 H), 7,90 (s, 2H), 7,62 - 7,42 (m, 8 H), 5,72 (dt, J = 8,7, 2,8 Hz, 2H), 5,18 (s, 2 H), 4,22 (qt, J = 7,1, 3,9 Hz, 4 H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,75 (t, J = 9,4 Hz, 2 H), 2,61 (s, 6 H), 2,54-2,38 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 4 H), 1,71 (td, J = 16,5, 16,1, 10,3 Hz, 6H), 1,26 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (s, 18 H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₈BrClN₄O₄S: 697,13 [M+H]⁺ encontrado: 696,98.

[0290] Preparación de 4-(5-(6-((S)-1-(*terc*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato: En un tubo de microondas se cargó (2S)-2-(2-(3-bromo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo (900 mg, 1,29 mmol, 1,00 equiv), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (598 mg, 1,93 mmol, 1,50 equiv), Pd(PPh₃)₄ (220 mg, 0,19 mmol, 0,15 equiv) y 2 M K₂CO₃ (1,93 mL, 3,87 mmol, 3,00 equiv). Se añadió dioxano (13 mL) y la mezcla de reacción se roció con

argón durante 10 min antes de sellar y calentar a 110 °C, seguido de agitación durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (15 mL) y EtOAc (30 mL) a la reacción. Las capas orgánica y acuosa se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex) para obtener el producto como un sólido floculento de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 2H), 7,88 (s, 2 H), 7,64 - 7,46 (m, 8 H), 7,48 - 7,32 (m, 2H), 5,71 (dt, J = 9,2, 3,0 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,28 - 4,13 (m, 8 H), 4,06 - 3,94 (m, 2H), 3,81 - 3,58 (m, 8 H), 2,92 - 2,69 (m, 4 H), 2,61 (s, 6 H), 2,57 - 2,38 (m, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 4 H), 1,84 - 1,60 (m, 4 H), 1,51 (s, 18 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 6 H), 0,98 (s, 18 H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₃H₅₁ClN₅O₆S: 800,32 [M+H]⁺ encontrado: 799,87.

[0291] Preparación de 4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: A un matraz de fondo redondo se añadió 4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (2,17 g, 2,71 mmol, 1,00 equiv), seguido de EtOH (100 mL). A continuación, se añadió rodio sobre alúmina (carga del 5 % en peso, 1,67 g, 0,813 mmol, 0,30 equiv) y se equipó el recipiente de reacción con un globo de hidrógeno. Se realizó la evacuación del matraz seguida del llenado con gas hidrógeno tres veces. Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 12 h, luego se añadió una porción adicional de rodio sobre alúmina (1,9 g). Cada 3 h, se cargó el recipiente de reacción con 2 g de rodio sobre alúmina para un total de tres porciones adicionales. Después de agitar durante 12 h adicionales, se filtró la reacción a través de una almohadilla de Celite y se concentró. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex) para producir el producto como un sólido floculento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 - 8,48 (m, 2H), 8,09 - 7,90 (m, 4 H), 7,65 - 7,44 (m, 8 H), 5,77 - 5,60 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,32 - 4,15 (m, 4 H), 4,04 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 3,76 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 3,48 - 3,33 (m, 4 H), 3,01 (t, J = 12,4 Hz, 4 H), 2,61 (s, 6 H), 2,56 - 2,39 (m, 2H), 2,21 - 1,88 (m, 10 H), 1,86 - 1,53 (m, 10 H), 1,48 (s, 18 H), 1,34-1,17 (m, 6 H), 1,01 - 0,89 (m, 18 H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₃H₅₃ClN₅O₆S: 802,34 [M+H]⁺ encontrado: 802,03.

[0292] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A un matraz de fondo redondo se añadió 4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de etilo (1,58 g, 1,97 mmol, 1,00 equiv), seguido de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol (1,25 M, 79 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 días y posteriormente se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH=7. La reacción se concentró al vacío para eliminar todos los volátiles, luego se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (100 mL). Las capas orgánicas y acuosas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 80 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo pasó al siguiente paso sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,91 - 7,77 (m, 2H), 7,62 - 7,44 (m, 4 H), 5,17 (s, 1 H), 4,23 (ddp, J = 10,8, 7,1, 3,6 Hz, 2H), 3,54-3,42 (m, 1 H), 3,34-3,19 (m, 2 H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,19 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,04 - 1,87 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (s, 9 H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₇ClN₅O₃S: 618,23 [M+H]⁺ encontrado: 618,58.

[0293] Preparación de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A un matraz de fondo redondo se añadió (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato (800 mg, 1,29 mmol, 1,00 equiv) y 3-oxoacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,22 g, 12,9 mmol, 10,0 equiv), que luego se disolvieron en dicloroetano (13 mL). Se añadió ácido acético (593 µL, 10,4 mmol, 8,00 equiv) y luego triacetoxiborohidruro de sodio (1,37 g, 6,47 mmol, 5,00 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y posteriormente se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y se diluyó con diclorometano (10 mL). Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional (3 x 10 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo fue purificado mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex, luego 0-20 % MeOH/CH₂Cl₂) para obtener el producto deseado como un sólido floculento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 7,62 - 7,43 (m, 4 H), 5,17 (s, 1 H), 4,59 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,22 (dhept, J = 10,9, 3,8 Hz, 2H), 4,04 - 3,93 (m, 4 H), 3,38 (t, J = 12,6 Hz, 1 H), 3,29 (dt, J = 13,5, 7,2 Hz, 1 H), 3,12 - 2,95 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,29 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,22 - 2,06 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (s, 9 H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₁H₅₀ClN₆O₅S: 773,33 [M+H]⁺ encontrado: 773,46.

[0294] Preparación de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(difluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A un matraz de fondo redondo se añadió (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato (128 mg, 0,166 mmol, 1,00 equiv) y DMF (2 mL). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 33,0 mg, 0,828 mmol, 5,00 equiv). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se añadió una solución de difluoroyodometano en THF (10 % en peso, 982 µL, 1,33 mmol, 8,00 equiv). La reacción se agitó durante 20 min más antes de añadir NH₄Cl acuoso saturado y diluir con EtOAc (5 mL). Se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 5 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante Gilson HPLC (Gemini, 5-100 % MeCN/H₂O + 0,1 % TFA) para

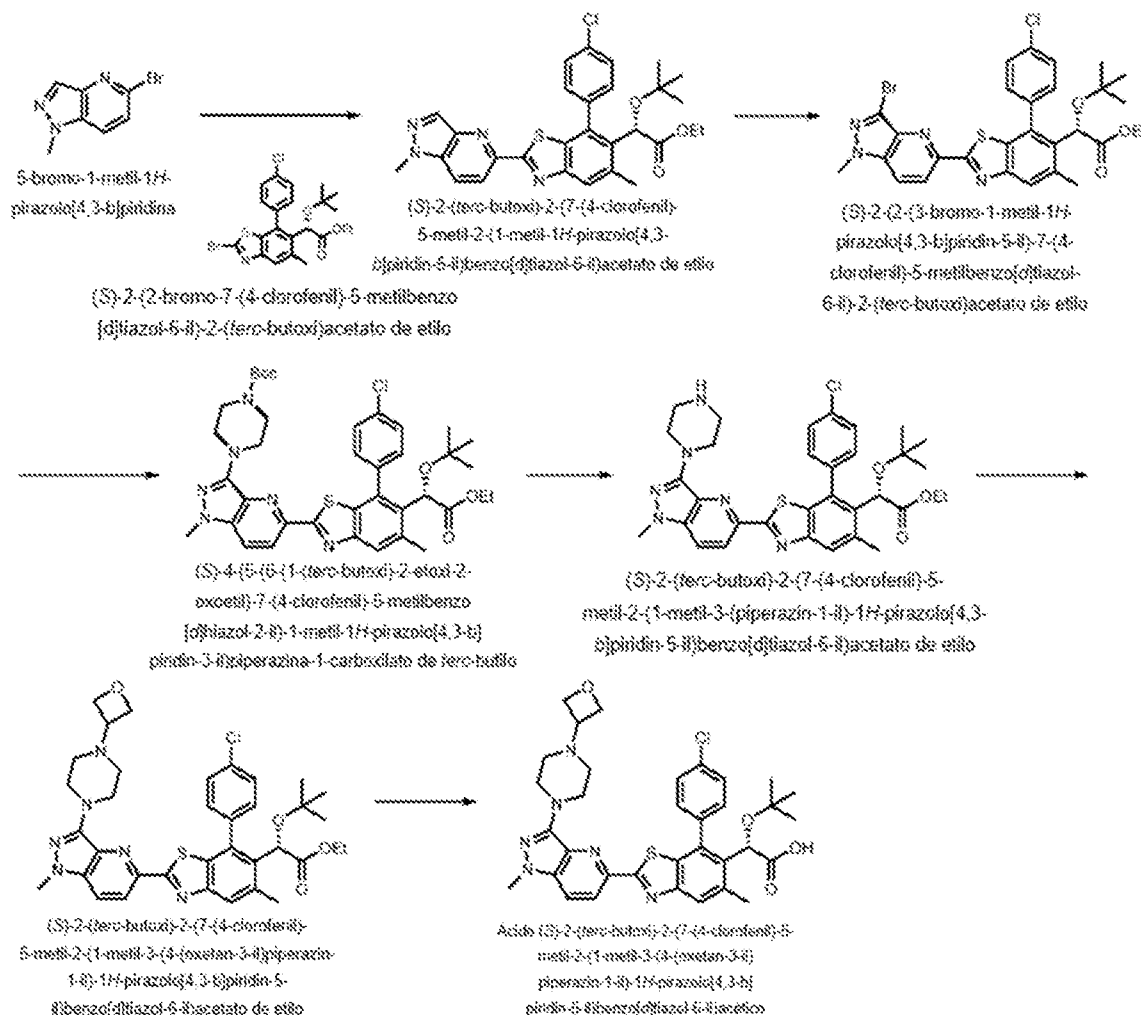
proporcionar un sólido amarillo pálido después de la concentración. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,01-7,66 (m, 2H), 7,66 - 7,47 (m, 4 H), 5,24 (s, 1 H), 4,38 - 4,01 (m, 7 H), 3,80 - 3,58 (m, 3H), 3,27 - 3,07 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,56 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,36 - 2,12 (m, 2H), 1,47 (s, 9 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99 (s, 9 H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₂H₅₀ClF₂N₆O₅S: 823,32 [M+H]⁺ encontrado: 823,19.

[0295] Preparación de (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: A un matraz de fondo redondo con barra agitadora se añadió (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(difluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (52,0 mg, 0,0630 mmol, 1,00 equiv), seguido de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol (1,25 M, 2,5 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días y posteriormente se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH > 10. La reacción se concentró al vacío para eliminar todos los volátiles, luego se diluyó con EtOAc (5 mL) y agua (5 mL). Las capas orgánicas y acuosas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 5 mL) y diclorometano (3 x 5 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron en un rotavapor. El producto crudo se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₂ClF₂N₆O₅S: 723,27 [M+H]⁺ encontrado: 723,58.

[0296] Preparación de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(difluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de metilo: A un vial con barra agitadora se añadió (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (13,5 mg, 0,0187 mmol, 1,00 equiv) y diclorometano (500 µL). A continuación, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (32,5 µL, 0,187 mmol, 10,0 equiv), seguido de cloroformiato de metilo (7,2 µL, 0,093 mmol, 5,0 equiv). Después de agitar durante 40 min, se añadieron agua (1 mL) y EtOAc (1 mL) a la mezcla de reacción. Se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 1 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo pasó al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₄ClF₂N₆O₅S: 781,28 [M+H]⁺ encontrado: 781,59.

[0297] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(difluorometil)-3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A un vial con barra agitadora se añadió (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(difluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-yl)acetidin-1-carboxilato de metilo (14,6 mg, 0,0187 mmol, 1,00 equiv), THF (1 mL) y tres gotas de metanol. A continuación, se añadió una solución acuosa de NaOH 2,5 M (23 µL, 0,056 mmol, 3,0 equiv) y la reacción se calentó a 60 °C durante 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se purificó directamente por Gilson HPLC (Gemini, 5-100 % MeCN/H₂O + 0,1 % TFA) para proporcionar un sólido amarillo pálido después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,03 - 7,65 (m, 3H), 7,65 - 7,52 (m, 3 H), 5,25 (s, 1 H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,70-3,59 (m, 3H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,34-2,13 (m, 2 H), 0,98 (s, 9 H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₀ClF₂N₆O₅S: 753,24 [M+H]⁺ encontrado: 753,91.

Método M

Ejemplo 18. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-(oxetan-3-il))piperazin-1-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (15)

[0298] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: En un matraz de fondo redondo secado al horno se cargó 5-bromo-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (1,71 g, 8,06 mmol, 2,00 equiv), que luego se disolvió en tolueno:hexanos 5:1 (32 mL). A continuación, la solución de reacción se enfrió a -40 °C y se agregó gota a gota una solución de *n*-butillitio en hexanos (2,50 M, 3,54 mL, 8,86 mmol, 2,20 equiv). Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se enfrió inmediatamente a -78 °C y se agitó durante 3 h. A continuación, se añadió una solución de cloruro de cinc en 2-metiltetrahydrofurano (1,90 M, 4,87 mL, 9,23 mmol, 2,30 equiv), seguida de 14 mL de tetrahydrofurano. Después de agitar a -78 °C durante 10 min, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 min más. A continuación, se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 35 min más. A continuación, se añadieron (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (2,00 g, 4,03 mmol, 1,00 equiv) y Pd(PPh₃)₄ (465 mg, 0,403 mmol, 0,10 equiv). La mezcla de reacción se roció con argón durante 10 min y posteriormente se calentó a 60 °C. Después de agitar durante 1 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 M hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado hasta alcanzar un pH de 7. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc (60 mL) y se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 30 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex) para proporcionar el producto deseado como un sólido floculante de color amarillo pálido. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₉H₃₀ClN₄O₃S: 549,17 [M+H]⁺ encontrado: 549,30.

[0299] Preparación de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: A un matraz de fondo redondo con barra de agitación se añadió (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (931 mg, 1,70 mmol, 1,00

equiv) y acetonitrilo (18 mL). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió 2,6-lutidina (711 µL, 6,10 mmol, 3,60 equiv), seguido de una solución madre 1 M de bromo en acetonitrilo (6,10 mL, 6,10 mmol, 3,60 equiv). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 7 h antes de añadir más 2,6-lutidina (180 µL) y bromo 1 M en acetonitrilo (1,5 mL). Después de agitar durante 12 h, la reacción se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado y Na₂S₂O₃ acuoso saturado, seguido de dilución con EtOAc (30 mL). Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 25 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex) para proporcionar el producto deseado como un sólido floculante de color amarillo pálido. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₉H₂₉BrClN₄O₃S: 627,08 [M+H]⁺ encontrado: 627,14.

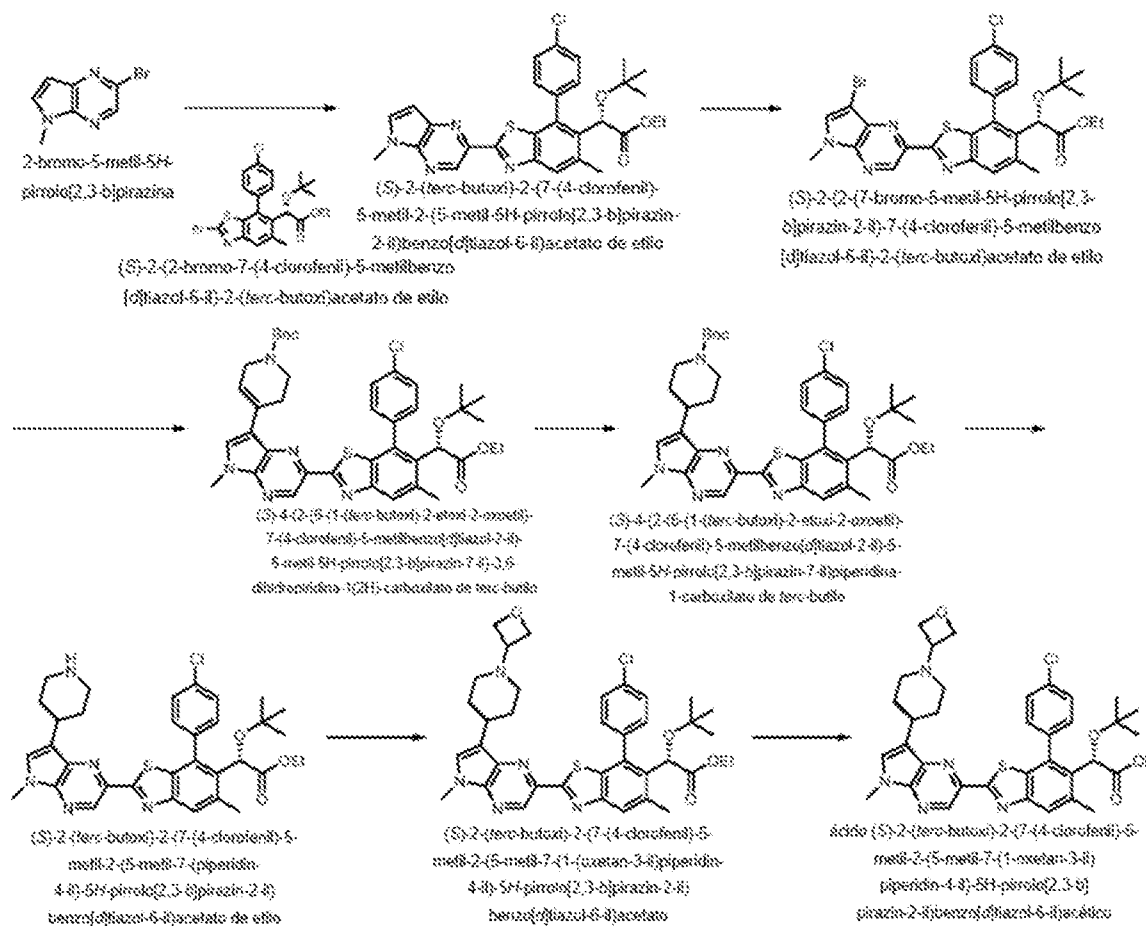
[0300] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo: A un tubo de microondas se cargó (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato (99,0 mg, 0,158 mmol, 1,00 equiv), piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (88,1 mg, 0,473 mmol, 3,00 equiv), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (28,9 mg, 0,0315 mmol, 0,20 equiv), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (15,0 mg, 0,0315 mmol, 0,20 equiv), carbonato de cesio (257 mg, 0,788 mmol, 5,00 equiv) y dioxano (4 mL). La mezcla de reacción se roció con argón durante 10 min y luego se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron NaHCO₃ acuoso saturado (2 mL) y EtOAc (8 mL) a la mezcla de reacción. Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 5 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex) para proporcionar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₆ClN₆O₅S: 733,29 [M+H]⁺ encontrado: 732,65.

[0301] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A un matraz de fondo redondo con barra agitadora se añadió (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo y una solución de ácido clorhídrico en isopropanol (1,25 M, 4,1 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días y posteriormente se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH > 10. La reacción se concentró al vacío para eliminar todos los volátiles, luego se diluyó con EtOAc (5 mL) y agua (5 mL). Las capas orgánicas y acuosas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 5 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₈ClN₆O₃S: 633,24 [M+H]⁺ encontrado: 633,50.

[0302] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A un vial con barra agitadora se añadió (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (9,0 mg, 0,014 mmol, 1,0 equiv), 3-oxetanona (9,0 µL, 0,14 mmol, 10 equiv) y metanol (500 µL). La reacción se enfrió a 0 °C, luego se añadieron ácido acético (4,5 µL, 0,078 mmol, 5,5 equiv) y cianoborohidruro de sodio (8,9 mg, 0,14 mmol, 10 equiv). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h antes de extinguir con NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH > 10. La reacción se concentró al vacío para eliminar todos los volátiles, luego se diluyó con EtOAc (2 mL) y agua (2 mL). Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 2 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex, luego 0-20 % MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₂ClN₆O₄S: 689,27 [M+H]⁺ encontrado: 689,41.

[0303] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: A un vial con barra agitadora se añadió (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (7,3 mg, 0,011 mmol, 1,0 equiv), THF (500 µL) y tres gotas de metanol. A continuación, se añadió una solución acuosa de NaOH al 25 % (53 µL, 0,11 mmol, 10 equiv) y la reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. Se añadió una solución adicional de NaOH al 50 % (100 µL) antes de calentar durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se purificó directamente mediante Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % MeCN/H₂O + 0,1 % TFA) para proporcionar un sólido de color amarillo pálido después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,73 - 7,63 (m, 1 H), 7,63 - 7,50 (m, 3H), 5,22 (s, 1 H), 4,96 - 4,86 (m, 2H), 4,84 - 4,76 (m, 2H), 4,44 (p, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3H), 3,55 - 3,31 (m, 8 H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9 H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₆O₅S₂: 661,24 [M+H]⁺ encontrado: 662,11.

Método N

Ejemplo 19. Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(5-metil-7-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (16)

[0304] Preparación de (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(5-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: En un matraz de fondo redondo secado al horno se cargó 2-bromo-5-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (896 mg, 4,23 mmol, 2,00 equiv), que luego se disolvió en tolueno:hexanos 3:1 (12 mL). A continuación, la solución de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de *n*-butilitilo en hexanos (2,50 M, 1,86 mL, 4,65 mmol, 2,20 equiv). Después de agitar durante 1,5 h, se añadió una solución de cloruro de cinc en 2-metiltetrahydrofurano (1,90 M, 2,56 mL, 4,86 mmol, 2,30 equiv), seguida de 10 mL de tetrahydrofurano. Después de agitar a -78 °C durante 25 min, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 35 min más. A continuación, se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. A continuación, se añadieron (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo (1,05 g, 2,11 mmol, 1,00 equiv) y Pd(PPh₃)₄ (244 mg, 0,211 mmol, 0,10 equiv). La mezcla de reacción se roció con argón durante 10 min y posteriormente se calentó a 60 °C. Después de agitar durante 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 M hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado hasta alcanzar un pH de 7. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se separaron las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 15 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex) para proporcionar el producto deseado como un sólido floculante de color amarillo pálido. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₉H₃₀ClN₄O₃S: 549,17 [M+H]⁺ encontrado: 549,19.

[0305] Preparación de (S)-2-(2-(7-bromo-5-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo: A un matraz de fondo redondo con barra de agitación se añadió (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(5-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (1,18 g, 2,15 mmol, 1,00 equiv) y acetonitrilo (25 mL). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió N-bromosuccinimida (421 mg, 2,36 mmol, 1,10 equiv). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 25 min antes de extinguir con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y diluir con EtOAc (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 25 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (70 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 %

EtOAc/hex) para proporcionar el producto deseado como un sólido floculento de color amarillo pálido. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₉H₂₉BrClN₄O₃S: 627,08 [M+H]⁺ encontrado: 627,06.

[0306] Preparación de (S)-4-(2-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-5-metil-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: En un tubo de microondas se cargó (S)-2-(2-(7-bromo-5-metil-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-2-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (820 mg, 1,31 mmol, 1,00 equiv), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (606 mg, 1,96 mmol, 1,50 equiv), Pd(PPh₃)₄ (226 mg, 0,196 mmol, 0,15 equiv) y 2 M K₂CO₃ (1,95 mL, 3,92 mmol, 3,00 equiv). Se añadió dioxano (18 mL) y la mezcla de reacción se roció con argón durante 10 min antes de sellar y calentar a 110 °C y agitar durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (15 mL) y EtOAc (40 mL) a la reacción. Se separaron las capas orgánica y acuosa y se extrajo la capa acuosa con EtOAc adicional (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex) para obtener el producto como un sólido floculento de color amarillo pálido. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₈ClN₅O₅S: 730,28 [M+H]⁺ encontrado: 729,77.

[0307] Preparación de (S)-4-(2-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-5-metil-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: A un matraz de fondo redondo se añadió (S)-4-(2-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-5-metil-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (933 mg, 1,28 mmol, 1,00 equiv), seguido de EtOH (50 mL). A continuación, se añadió rodio sobre alúmina (carga del 5 % en peso, 394 mg, 0,192 mmol, 0,15 equiv) y el recipiente de reacción se equipó con un globo de hidrógeno. Se realizó la evacuación del matraz seguida del rellenado con gas hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 12 h, luego se añadió una porción adicional de rodio sobre alúmina (200 mg). Después de agitar durante 24 h adicionales, la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex) para producir el producto como un sólido floculento. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₇ClN₅O₅S: 732,30 [M+H]⁺ encontrado: 731,87.

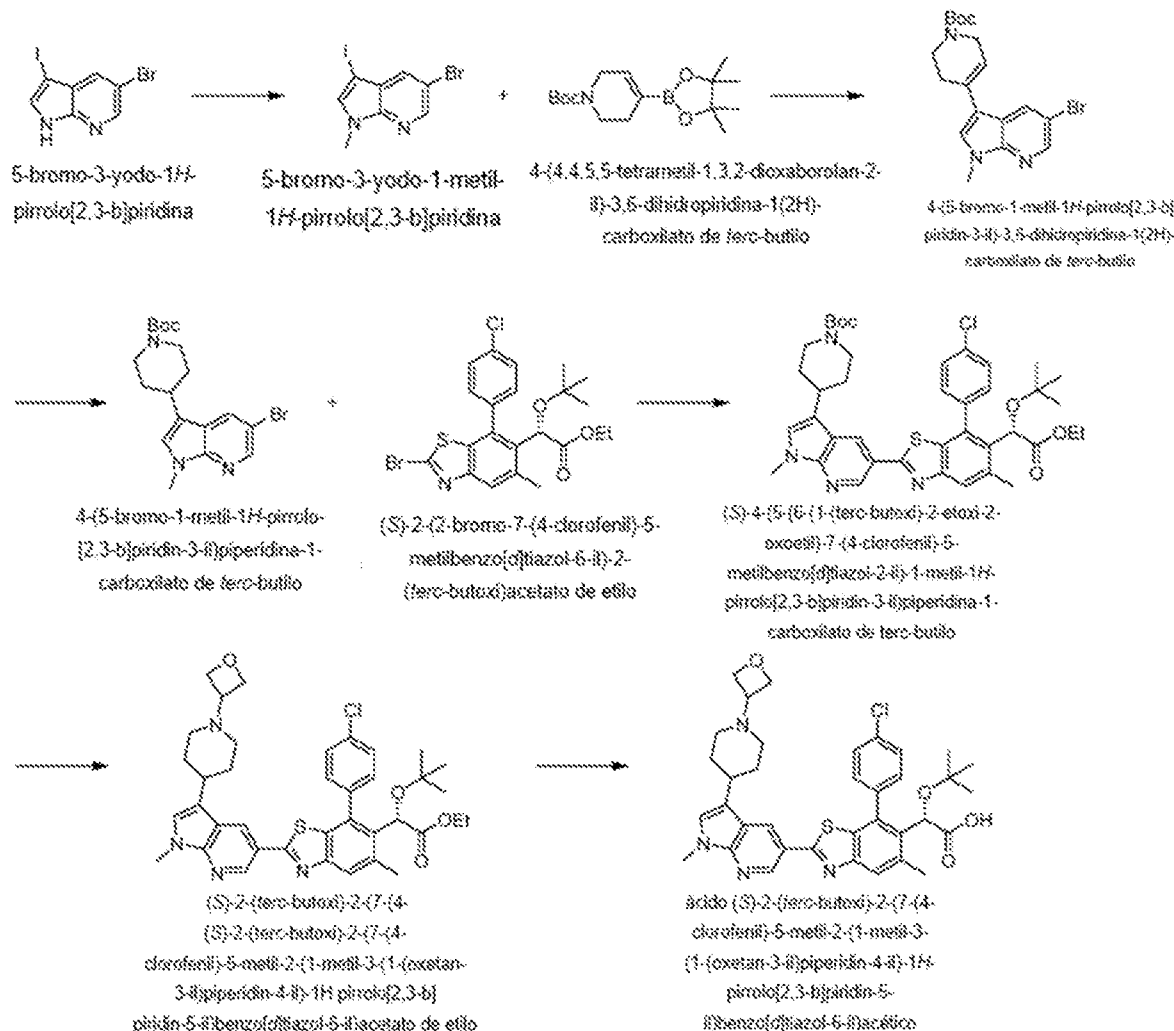
[0308] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(5-metil-7-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A un matraz de fondo redondo se añadió (S)-4-(2-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-5-metil-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (819 mg, 1,12 mmol, 1,00 equiv), seguido de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol (1,25 M, 27 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días y posteriormente se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH > 10. La reacción se concentró al vacío para eliminar todos los volátiles, luego se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). Las capas orgánicas y acuosas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 20 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₉ClN₅O₃S: 632,25 [M+H]⁺ encontrado: 632,47.

[0309] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(5-metil-7-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A un vial con barra agitadora se añadió (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(5-metil-7-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (70,0 mg, 0,111 mmol, 1,00 equiv), 3-oxetanona (71 µL, 1,1 mmol, 10 equiv) y metanol (1 mL). La reacción se enfrió a 0 °C, luego se añadieron ácido acético (35 µL, 0,61 mmol, 5,5 equiv) y cianoborohidruro de sodio (70,0 mg, 1,11 mmol, 10,0 equiv). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h antes de añadir 3-oxetanona adicional (70 µL), ácido acético (30 µL) y cianoborohidruro de sodio (55 mg). Después de agitar durante 12 h adicionales, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH > 10. La reacción se concentró al vacío para eliminar todos los volátiles, luego se diluyó con EtOAc (2 mL) y agua (2 mL). Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (3 x 2 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (Peeke Scientific, gel de sílice, gradiente: 0-100 % EtOAc/hex, luego 0-20 % MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₃ClN₅O₄S: 688,27 [M+H]⁺ encontrado: 688,60.

[0310] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(5-metil-7-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: A un vial con barra agitadora se añadió (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(5-metil-7-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (52,3 mg, 0,0760 mmol, 1,00 equiv), THF (600 µL) y tres gotas de metanol. A continuación, se añadió una solución acuosa de NaOH 2,5 M (152 µL, 0,380 mmol, 5,00 equiv) y la reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se purificó directamente mediante Gilson HPLC (Gemini, 5-100 % MeCN/H₂O + 0,1 % TFA) para proporcionar un sólido de color amarillo pálido después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,07 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,73 - 7,64 (m, 1 H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 4 H), 5,25 (s, 1 H), 4,89 - 4,64 (m, 4 H), 4,55 - 4,32 (m, 1 H), 3,76 (s, 3H), 3,69 - 3,43 (m, 2 H), 3,30 - 3,16 (m, 1 H), 3,16 - 2,91 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,53 - 2,23 (m, 2H), 2,21 - 1,90 (m, 2H), 0,98 (s, 9 H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₃₉ClN₅O₄S: 660,24 [M+H]⁺ encontrado: 660,59.

Método O

Ejemplo 20. Preparación del ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético (17)



[0311] Preparación de 5-bromo-3-iodo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina: A una solución de 5-bromo-3-iodo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (4,23 g, 13,1 mmol) en DMF anhidro (100 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio al 60 % (0,629 g, 15,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió yodometano (0,98 mL, 15,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. La reacción se completó mediante análisis LCMS. La mezcla de reacción se concentró, se suspendió en EtOAc/CH₂Cl₂ y se lavó con cloruro de amonio saturado (2x). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (120 g, oro, 0 - 20 % EtOAc/Hex) para dar un sólido amarillo. LCMS-ESI⁺: calculado para C₈H₇BrIN₂: 338,9 (M+H)⁺; encontrado: 339,1 (M+H)⁺.

[0312] Preparación de 4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo: Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con 5-bromo-3-iodo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2,44 g, 7,24 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato (2,46 g, 7,97 mmol), dicloro 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) diclorometano (591 mg, 0,724 mmol) y fosfato de potasio (7,7 g, 36 mmol). El matraz se lavó con nitrógeno durante 5 minutos, luego se agregó dioxano anhidro (50 mL) y el matraz se colocó en un baño de aceite precalentado a 70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. El análisis por LCMS muestra múltiples productos de reacción además del producto deseado. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (120 g, 0 - 30 % EtOAc/Hex) para dar un producto impuro. La repurificación mediante CombiFlash (120 g de oro, 5 - 20 % EtOAc/Hex) dio el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₈H₂₃BrN₃O₂: 392,1 (M+H)⁺ encontrado: 392,1 (M+H)⁺.

[0313] Preparación de 4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Un matraz que contenía una mezcla de 4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (135 mg, 0,344 mmol), rodio sobre alúmina, 5 % en peso (130 mg, 0,063 mmol) en etanol (5 mL) se evacuó y se

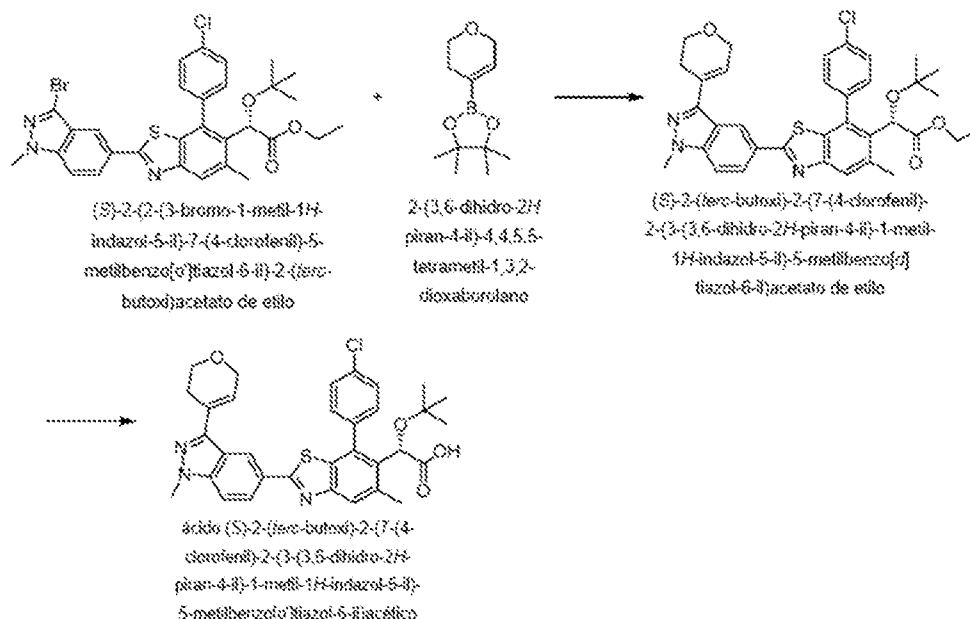
volvió a llenar con hidrógeno (3x). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se filtró a través de una capa de Celite y se concentró. El residuo incoloro se purificó mediante CombiFlash (12 g, oro, 2 - 25 % EtOAc/Hex) para dar un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₈H₂₅BrN₃O₂: 394,1 (M+H)⁺ encontrado: 394,1 (M+H)⁺.

5 **[0314]** Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 mL con 4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (71 mg, 0,18 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (53 mg, 0,234 mmol), PdCl₂(Amphos)₂ (13 mg, 0,018 mmol) y propionato de potasio (91 mg, 0,81 mmol) y se lavó con nitrógeno. Se añadió dioxano desgasificado (2,0 mL) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se tornó de un color amarillo heterogéneo. La LCMS mostró una masa correspondiente al ácido (3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)borónico (-33 %) y una masa de dímero (-66 %). La mezcla de reacción se enfrió a -50 °C. Se añadieron carbonato de potasio (2 M, 0,223 mL, 0,446 mmol) y (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (59 mg, 0,119 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la LCMS mostró la masa de producto deseada. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (12 g de oro, 0-100 % de EtOAc/Hex) y se concentró para dar un producto impuro. Se volvió a purificar mediante CombiFlash (12 g de oro, 10-40 % de EtOAc/Hex) y se concentró para obtener el producto deseado con algunas impurezas. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₆ClN₄O₅S: 731,3 (M+H)⁺ encontrado: 731,1 (M+H)⁺.

20 **[0315]** Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,5 mg, 0,010 mmol) en 1,25 HCl en isopropanol (1,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

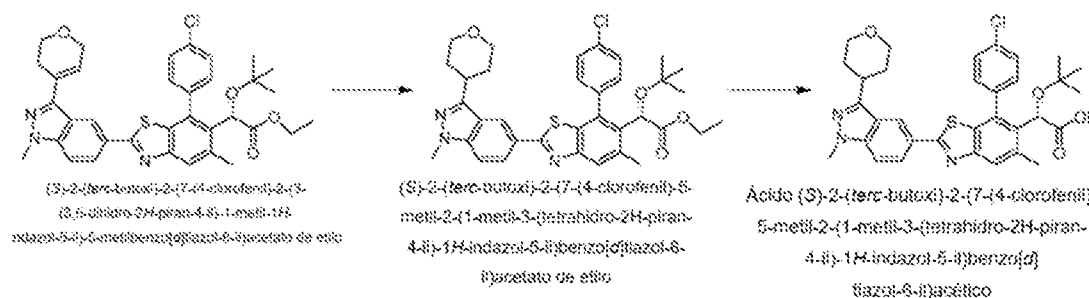
30 **[0316]** Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (6,6 mg, 0,01 mmol), 3-oxetanona (6,7 µL, 0,105 mmol), ácido acético (3,0 µL, 0,052 mmol) y cianoborohidruro de sodio (6,6 mg, 0,105 mmol) en etanol se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. La LCMS mostró una conversión de aproximadamente el 50 %. Se añadió 3-oxetanona (6,7 µL, 0,105 mmol), ácido acético (3,0 µL, 0,052 mmol) y cianoborohidruro de sodio (6,6 mg, 0,105 mmol) y se agitó durante la noche. La LCMS mostró una conversión completa. La reacción se extinguió con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (4 g, oro, 0 - 10 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar una película incolora. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₄ClN₄O₄S: 687,3 (M+H)⁺ encontrado: 687,3 (M+H)⁺.

40 **[0317]** Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (3,4 mg, 0,005 mmol) e hidróxido de sodio 5M (10 µL, 0,050 mmol) en THF (0,5 mL) y metanol (0,1 mL) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 4 horas. Se añadió más hidróxido de sodio 5M (5 µL, 0,025 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMF/metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹R (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 7,0, 1,5 Hz, 3H), 7,37 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,94 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,62 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 2,17 - 1,99 (m, 2H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₀ClN₄O₄S: 659,2 (M+H)⁺ encontrado: 659,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 21. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (18)

Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (70,3 mg, 0,112 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (42,1 mg, 0,200 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (13,43 mg, 0,012 mmol) y carbonato de potasio (46,94 mg, 0,340 mmol) en un vial de microondas se purgó con gas argón durante 3 min y se añadieron agua (0,3 mL) y dioxano (1,2 mL). La mezcla resultante se hizo reaccionar en un reactor de microondas durante 20 min a 110 °C. A la mezcla de reacción se le añadió agua (0,5 mL) y la mezcla resultante se hizo reaccionar de nuevo en un reactor de microondas durante 20 min a 110 °C. Después de diluirse la mezcla de reacción con acetato de etilo y lavarse con agua (x 2), y extraerse la capa acuosa con acetato de etilo (x 1), las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combiflash (12 g, oro, 0 - 60 % EtOAc/Hex) para obtener el producto del título. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₃₇ClN₃O₄S: 630,22 (M+H)⁺ encontrado: 630,36 (M+H)⁺.

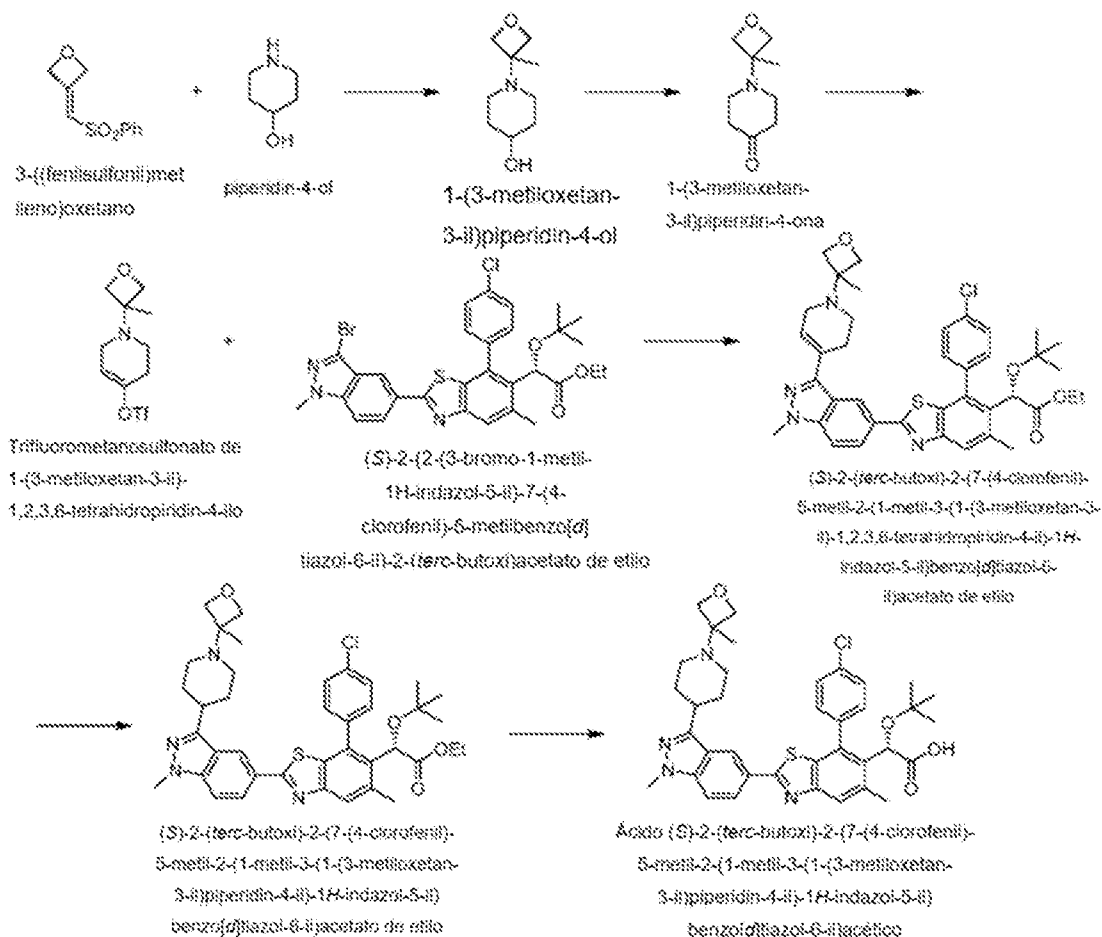
[0318] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (28,5 mg, 0,045 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se añadió NaOH 2 N (1 mL) a temperatura ambiente y se mantuvo herméticamente antes de agitar la mezcla a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente orgánico y se acidificó con HCl 2 N. La mezcla resultante se disolvió con DMF y MeCN (total -5 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 60 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,48 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 6,59 (dt, J = 3,0, 1,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,35 (q, J = 2,8 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,91 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,69 (dq, J = 5,4, 2,9 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₃ClN₃O₄S: 602,19 (M+H)⁺ encontrado: 602,28 (M+H)⁺.

Ejemplo 22. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-(1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (19)

[0319] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (29,3 mg, 0,046 mmol) y 5 % de rodio sobre alúmina (22 mg) en etanol (3 mL) se agitó en una atmósfera de H₂ durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celita y el filtrado se concentró hasta sequedad para obtener el producto del título crudo. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₃₉ClN₃O₄S: 632,23 (M+H)⁺ encontrado: 632,38 (M+H)⁺.

[0320] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: A una solución del (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo crudo anterior en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se añadió NaOH 2 N (1 mL) a temperatura ambiente y se mantuvo herméticamente antes de agitar la mezcla a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente orgánico y se acidificó con HCl 2 N. La mezcla resultante se disolvió con DMF y MeCN (6 mL en total), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 60 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, acetoniitrilo-d₃) δ 8,40 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,07 (dt, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 3H), 7,53 (dt, J = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,02 (dp, J = 8,9, 2,6 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 3,39 (ddd, J = 15,6, 10,2, 6,3 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,06 - 1,87 (m, 4H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₈ClN₃O₄S: 604,20 (M+H)⁺ encontrado: 604,31 (M+H)⁺.

Ejemplo 23. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(3-metiloxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (20)



[0321] Preparación de 1-(3-metiloxetan-3-il)piperidin-4-ol: Una solución de 3-(fenilsulfonilmetileno)oxetano (2,1 g, 10 mmol) y piperidin-4-ol (1,11 g, 11 mmol) en metanol (100 mL) se agitó a 50 °C durante 5 horas. La LCMS muestra el producto deseado, trazas de material de partida. La mezcla de reacción se concentró en la siguiente reacción. Las virutas de magnesio (1,2 g, 50 mmol) se trataron con clorotrimetilsilano (0,5 mL), seguido de metanol anhidro (5 mL). La mezcla se agitó suavemente dando como resultado un burbujeo vigoroso. Después de 30 segundos, la mezcla se decantó, se añadió metanol anhidro (5 mL), se agitó durante 30 segundos y se decantó. El magnesio activado se añadió a la mezcla de reacción anterior y se agitó a 50 °C durante 12 h. La LCMS muestra la masa de producto deseada. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró. El 1-(3-metiloxetan-3-il)piperidin-4-ol crudo se disolvió en metanol y se aplicó a una columna Amberlite. La columna se lavó con metanol y el

producto se eluyó usando amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se secaron al vacío doméstico para dar un residuo amarillo. LCMS-ESI⁺: calculado para C₉H₁₅NO₂: 172,1 (M+H)⁺ encontrado: 172,2 (M+H)⁺.

5 **[0322]** Preparación de 1-(3-metiloxetan-3-il)piperidin-4-ona: A una solución de cloruro de oxalilo (0,24 mL, 2,84 mmol) en diclorometano (10 mL) a -78 °C se añadió gota a gota DMSO (0,37 mL, 5,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y, a continuación, se añadió gota a gota una solución de 1-(3-metiloxetan-3-il)piperidin-4-ol (0,41 g, 2,37 mmol) en diclorometano (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y, a continuación, se añadió trietilamina (1,65 mL, 11,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 ° durante 30 minutos y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró y se almacenó en el congelador durante el fin de semana. Se purificó mediante CombiFlash (24 g de oro, 0-20 % de MeOH/EtOAc, tinción con DNP) para dar un residuo amarillo. LCMS-ESI⁺: calculado para C₉H₁₆NO₂: 170,1 (M+H)⁺ encontrado: 170,1 (M+H)⁺.

15 **[0323]** Preparación de trifluorometanosulfonato de 1-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo: A una solución de hexametildisilazida de litio 1,0 M en THF (2,0 mL) en THF (2 mL) a -78 °C se añadió una solución de 1-(3-metiloxetan-3-il)piperidin-4-ona (0,221 g, 1,30 mmol) en THF (2 mL) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se enfrió a -78 °C. Se añadió *n*-feniltrifluorometanosulfonimida (0,56 g, 1,56 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extinguió con cloruro de amonio y se agitó durante 20 minutos. El componente orgánico se eliminó mediante un evaporador rotatorio y la mezcla blanca se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo amarillo se purificó mediante CombiFlash (12 g de oro, 10 - 60 -100 % de EtOAc/Hex) para dar el producto deseado más 1-(3-metiloxetan-3-il)piperidin-4-ona. LCMS ESI⁺: calculado para C₁₀H₁₅F₃NO₄S: 302,1 (M+H)⁺ encontrado: 302,0 (M+H)⁺.

25 **[0324]** Preparación de (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 1-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo (250 mg, 0,830 mmol), bis(pinacolato)diboro (309 mg, 3,15 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), con diclorometano (19 mg, 0,027 mmol), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (15 mg, 0,027 mmol) en dioxano (8,0 mL) se roció con nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. La LCMS muestra una cierta masa del producto deseado, la mayoría es dímero. Se enfrió a temperatura ambiente y se almacenó en el congelador durante el fin de semana.

35 **[0325]** La mezcla se dejó descongelar durante 1 hora. Se añadió carbonato de potasio 2 M (0,48 mL, 0,96 mmol) y la mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron PdCl₂(Amphos)₂ (11 mg, 0,016 mmol) y (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo (59 mg, 0,119 mmol) (100 mg, 0,129 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. La LCMS mostró la masa de producto deseada. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo nuevamente y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un residuo marrón oscuro. La purificación por CombiFlash (12 g, oro, 0-100 % EtOAc/hex) dio una película amarilla. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₄ClN₄O₄S: 699,3 (M+H)⁺ encontrado: 699,2 (M+H)⁺.

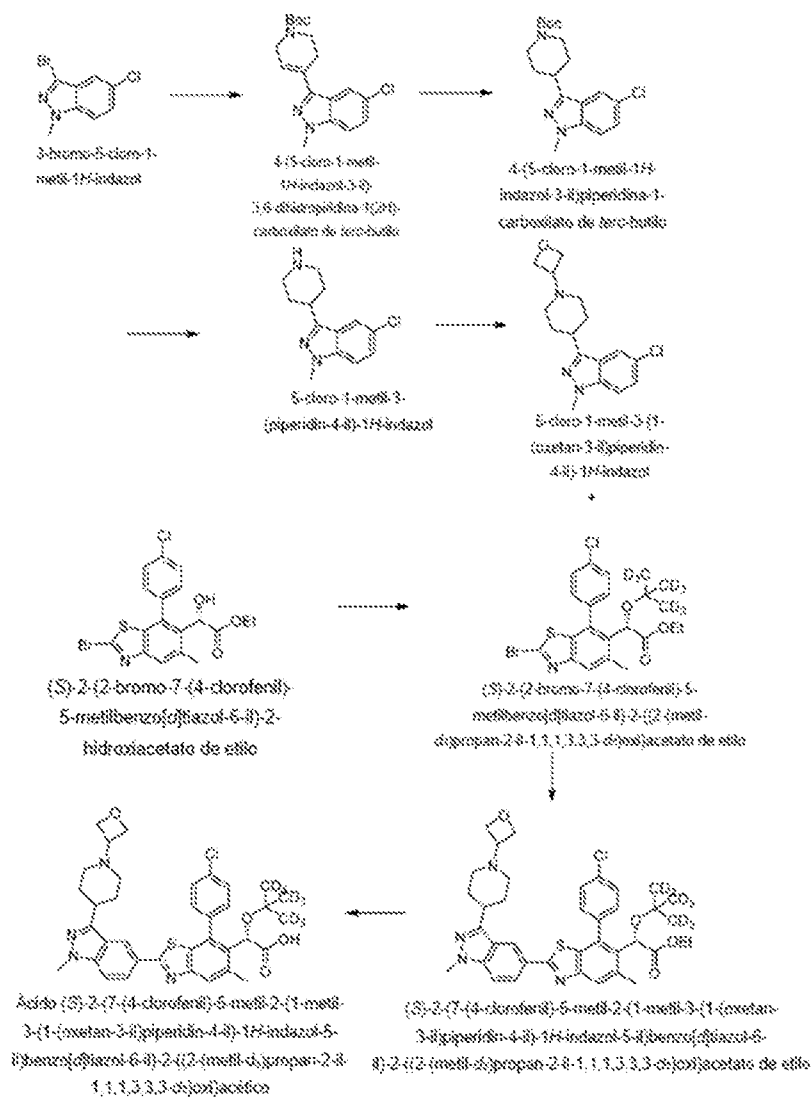
45 **[0326]** Preparación de (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(3-metiloxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(3-metiloxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato (46 mg, 0,066 mmol) y rodio al 5 % sobre alúmina (40 mg, 0,019 mmol) en etanol (4,0 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 36 horas. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (4 g, oro, 0 - 70 % hex/(20 % MeOH en EtOAc)) para dar una película incolora. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₆ClN₄O₄S: 701,3 (M+H)⁺ encontrado: 701,3 (M+H)⁺.

50 **[0327]** Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(3-metiloxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: Una solución de (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(3-metiloxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (25 mg, 0,036 mmol) e hidróxido de sodio 5M (36 µL, 0,18 mmol) en THF (1,0 mL) y MeOH (0,1 mL) se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMF (0,5 mL), se concentró a -0,5 mL, se diluyó con metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se liofilizó para dar un polvo amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 - 7,48 (m, 5H), 5,25 (s, 1H), 4,89 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,54 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,64 - 3,32 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,48 - 2,14 (m, 4H), 1,81 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₂ClN₄O₄S: 673,3 (M+H)⁺ encontrado: 673,2 (M+H)⁺.

60

65

Ejemplo 24. Preparación de ácido (S)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-(H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-((2-(metil d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)oxi)acético (21)



[0328] Preparación de 4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con 3-bromo-5-cloro-1-metil-1H-indazol (2,00 g, 8,15 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (3,02 mg, 9,78 mmol), dicloro 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) diclorometano (665 mg, 0,815 mmol) y fosfato de potasio 8,65 g, 40,7 mmol). El matraz se lavó con nitrógeno durante 5 minutos, luego se agregó dioxano anhidro (40 mL) y el matraz se colocó en un baño de aceite precalentado a 90 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. La LCMS muestra una conversión casi completa. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (120 g, 10 - 25 % EtOAc/Hex) para dar un residuo amarillo. LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₄H₁₅ClN₃O₂: 292,1 (M-tBu+H)⁺; encontrado: 292,2 (M-tBu+H)⁺.

[0329] Preparación de 4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de 4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (2,61 g, 7,50 mmol), rodio sobre alúmina (5 %, 2,01 g, 0,977 mmol) en etanol (40 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (120 g, oro, 0 - 25 % EtOAc/Hex) para dar un aceite incoloro. LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₄H₁₇ClN₃O₂: 294,1 (M-tBu+H)⁺; encontrado: 294,1 (M+H)⁺.

[0330] Preparación de 5-cloro-1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indazol: A una solución de 4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,495 g, 1,42 mmol) en diclorometano (4,0 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 mL). La mezcla de reacción se volvió naranja inmediatamente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se suspendió en diclorometano al 10 % en hexano, el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío doméstico para dar el producto deseado como una sal de TFA. LCMS ESI⁺: calculado para C₁₃H₁₈ClN₃: 250,1 (M+H)⁺ encontrado: 250,2 (M+H)⁺.

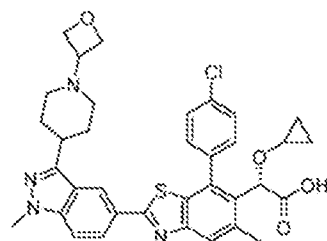
[0331] Preparación de 5-cloro-1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol: Una solución de sal TFA de 5-cloro-1-metil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol (291 mg, 0,80 mmol), oxetan-3-ona (0,37 mL, 5,834 mmol), ácido acético (0,334 mL, 5,83 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,24 g, 5,83 mmol) en DMF (3,0 mL) se agitó a 60 °C durante 1 hora. El análisis por LCMS no mostró material de partida. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de litio al 5 % (3x), salmuera y se secó (MgSO₄). La concentración y purificación mediante CombiFlash (12 g, oro, 0-5 % de MeOH/EtOAc) dio el producto deseado. La capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (3x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se secó durante el fin de semana al vacío doméstico y se purificó mediante CombiFlash (12 g, oro, 0 - 5 % MeOH/EtOAc) para dar producto adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₈H₂₁ClN₃O: 306,1 (M+H)⁺ encontrado: 306,2 (M+H)⁺.

[0332] Preparación de (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-((2-(metil-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆oxi)acetato de etilo: Dos reacciones paralelas: a una solución de (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo (1,10 g, 2,50 mmol) en *tert*-butanol, d₁₀ (11 mL) y diclorometano (2,2 mL) a -10 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (5 g, 17,7 mmol) durante 5 minutos. La temperatura interna aumentó a 37 °C, pero se enfrió de nuevo por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, luego se extinguió con trietilamina (4,5 mL) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se vertió en NaOH 5M y se lavó con salmuera (2x). Las capas orgánicas de ambas reacciones se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar una pasta blanca que se adsorbió sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol. La purificación por CombiFlash (40 g, oro, 0 - 25 % EtOAc/Hex) dio el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₂H₁₅D₉BrClNO₃S: 505,1 (M+H)⁺ encontrado: 505,1 (M+H)⁺.

[0333] Preparación de (S)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-((2-(metil-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆oxi)acetato de etilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL con el 5-cloro-1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol (105 mg, 0,343 mmol), bis(neopentil)glicolato diboro (101 mg, 0,446 mmol), PdCl₂(Amphos)₂ (24 mg, 0,034 mmol) y propionato de potasio (173 mg, 1,55 mmol) y se lavó con nitrógeno. Se añadió dioxano desgasificado (3,0 mL) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción pasó de un color amarillo heterogéneo a un color marrón oscuro. A la mezcla de reacción anterior, se le añadió carbonato de potasio 2 M (1,28 mL, 2,56 mmol) y (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-((2-(metil-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆oxi)acetato (262 mg, 0,342 mmol) se añadieron y la reacción se calentó a 80 °C. Después de 2 h, el análisis por LCMS mostró la masa de producto deseada. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (4 g de oro, 5 - 40 % de EtOAc/Hex) y se concentró para dar una película blanca. LCMS ESI⁺: calculado para C₃₅H₃₈D₉ClN₄O₄S: 696,3 (M+H)⁺ encontrado: 696,5 (M+H)⁺.

[0334] Preparación de ácido (S)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-((2-(metil-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆oxi)acético: Una solución de ácido (S)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-((2-(metil-d₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d₆oxi)acetato (131 mg, 0,139 mmol) e hidróxido de sodio 5M (0,278 mL, 1,39 mmol) en THF (3,0 mL) y MeOH (0,5 mL) se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en metanol y se purificó mediante Gilson y el HPLC (5-100 % ACN/H₂O) y las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar un polvo amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,46 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 - 7,56 (m, 5H), 5,24 (s, 1H), 4,98 - 4,89 (m, 3H), 4,86 - 4,79 (m, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,65 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 19,5 Hz, 1H), 3,21 - 3,03 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,39 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 2,33 - 2,14 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₃₁D₉ClN₄O₄S: 668,3 (M+H)⁺ encontrado: 668,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 25. Preparación del ácido (S)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacético (22)

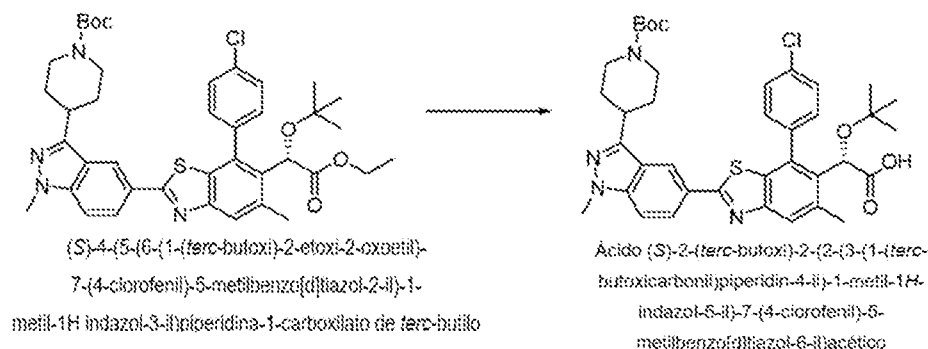


Ácido (S)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacético

[0335] Preparación de ácido (S)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacético: preparado de manera similar al ácido (S)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-

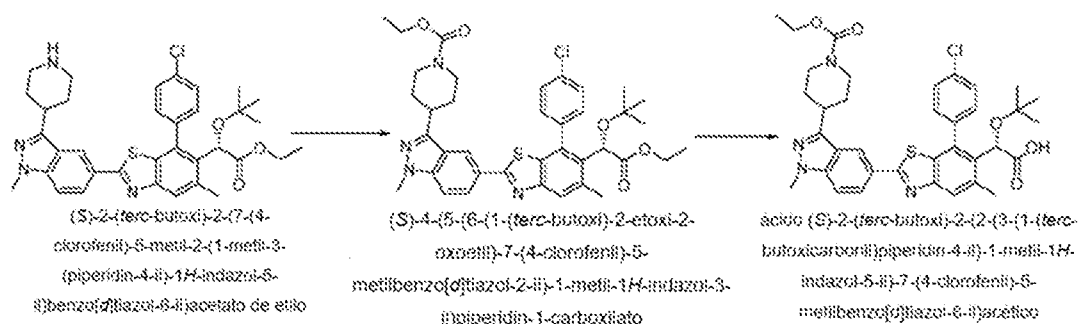
3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-((2-(metil-d₃)propan-2-il-1.1.1.3,3,3-d₆)oxi)acético, excepto que se utiliza bis(pinacolato)diboro en lugar de bis(neopentilglicolato)diboro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 - 7,44 (m, 5H), 5,15 (s, 1H), 4,96 - 4,81 (m, 4H), 4,48 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,26 (m, 1 H), 3,12 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,40 - 2,20 (m, 4H), 0,46 - 0,21 (m, 4H).

Ejemplo 26. Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(2-(3-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (23)



[0336] Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(2-(3-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A (S)-4-(5-(6-(1-(*terc*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,027 mmol) se le añadió THF (1 mL), MeOH (0,2 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 2 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10μ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,32 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 - 7,31 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,24 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,02 - 1,82 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 0,96 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₄ClN₄O₅S; 703,2 (M+H)⁺ encontrado: 703,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 27. Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(2-(3-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (24)

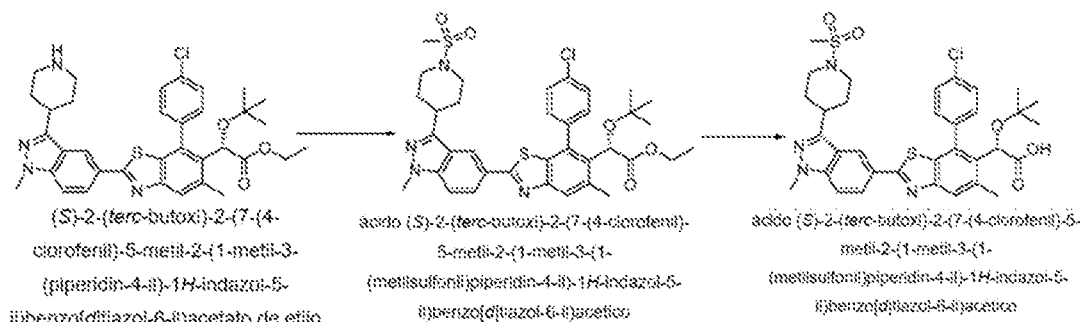


[0337] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*terc*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de etilo: A un matraz que contenía (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (36 mg, 0,057 mmol) en THF (1 mL) e hidróxido de sodio 1 N (0,5 mL) se añadió clorofornato de etilo (20 μl, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se completó y se llevó al siguiente paso directamente. LCMS-ESI⁺: calculado para: C₃₅H₄₄ClN₄O₅S; 703,3 (M+H)⁺ encontrado: 703,5 (M+H)⁺.

[0338] Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(2-(3-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético. A la mezcla anterior que contiene (S)-4-(5-(6-(1-(*terc*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de etilo crudo (0,057 mmol) se añadió MeOH (0,5 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10μ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 3H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,32

(s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,36 - 3,16 (m, 1H), 3,00 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,14 - 1,82 (m, 4H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, H), 1,01 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₀ClN₄O₅S; 675,4 (M+H)⁺ encontrado: 675,3 (M+H)⁺.

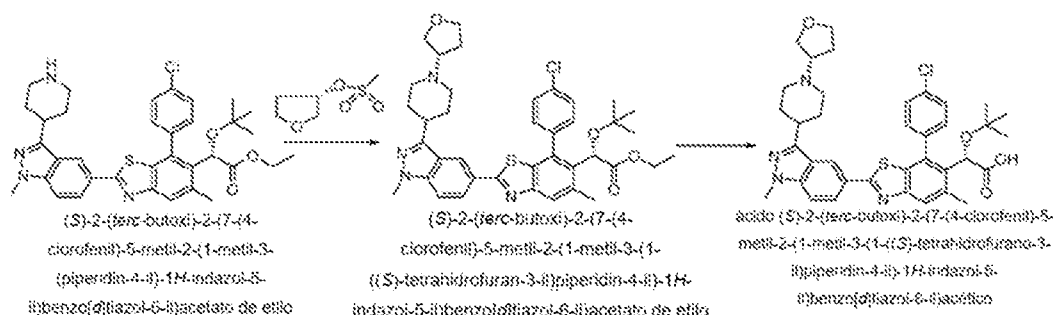
Ejemplo 28. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (25)



[0339] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A un matraz que contenía (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (40 mg, 0,063 mmol) en diclorometano (2 mL) y trietilamina (70,66 µl, 506,95 µmol) se añadió cloruro de metanosulfonilo (7,36 µl, 95,05 µmol) a 0 °C. Se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante la noche (18 h). La reacción se completó y se llevó al siguiente paso directamente. LCMS-ESI⁺: calculado para: C₃₆H₄₂ClN₄O₅S₂; 709,2 (M+H)⁺ encontrado: 709,4 (M+H)⁺.

[0340] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: A la mezcla de reacción anterior que contenía (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo crudo (0,063 mmol) se añadió THF (2 mL), MeOH (0,5 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,42 (s, 1H), 8,06 - 7,88 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,95 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,23 (dd, J = 10,2, 4,8 Hz, 1H), 3,01 - 2,87 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,16 (p, J = 3,9 Hz, 4H), 1,02 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₄O₅S₂; 681,2 (M+H)⁺ encontrado: 681,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 29. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (26)

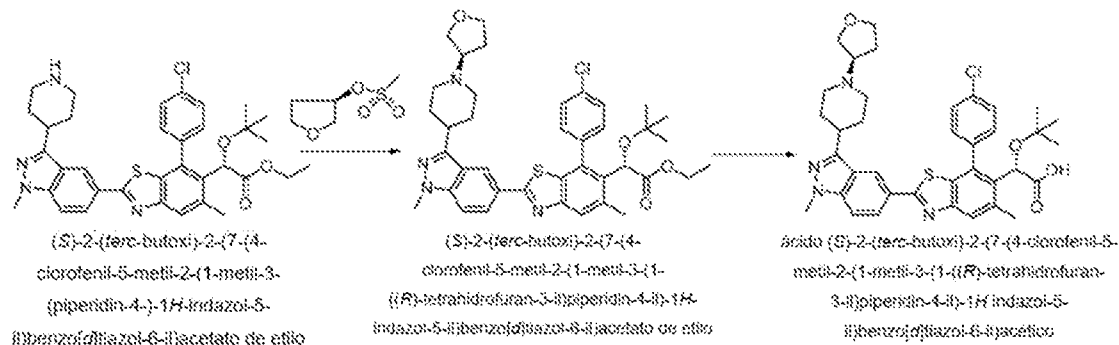


[0341] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A un vial para microondas que contenía (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (50 mg, 0,079 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió metanosulfonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (40 mg, 0,241 mmol) y carbonato de potasio (30 mg, 475 µmol). La mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 1 h. Se añadieron carbonato de cesio adicional (63,17 mg, 475 mmol), 40 mg de metanosulfonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo y la mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante otras 2 h. La reacción se completó y se llevó al siguiente paso directamente después de enfriar a temperatura ambiente. LCMS-ESI⁺: calculado para: C₃₉H₄₆ClN₄O₄S; 701,3 (M+H)⁺ encontrado: 701,4 (M+H)⁺.

[0342] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: A la mezcla de reacción anterior que contenía (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de

etilo crudo (0,079 mmol) se le añadió THF (2 mL), MeOH (0,5 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,24 (d, J = 35,9 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 36,3, 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 3H), 7,33 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 5,33 - 5,10 (m, 1H), 4,18 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,06 - 3,80 (m, 3H), 3,80 - 2,72 (m, 8H), 2,49 (s, 3H), 2,35 - 2,03 (m, 6H), 1,28 - 1,05 (m, 1H), 0,93 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₂ClN₄O₄S; 673,3(M+H)⁺ encontrado: 673,3(M+H)⁺.

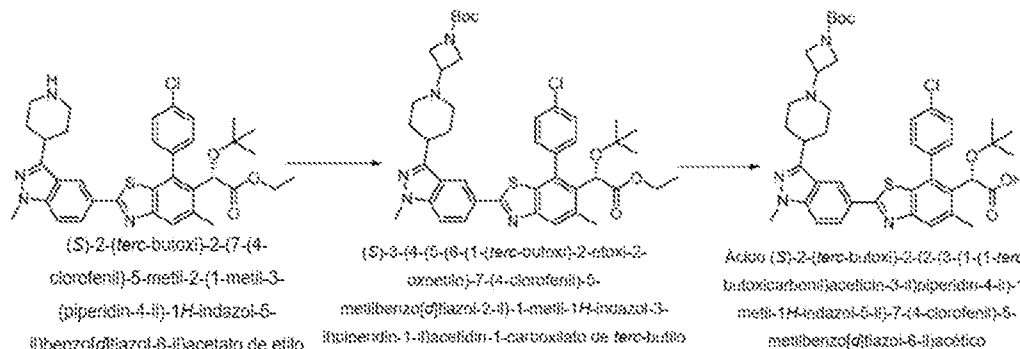
Ejemplo 30. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((*R*)-tetrahydrofurano-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (27)



[0343] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((*R*)-tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A un vial para microondas que contenía (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((*R*)-tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (50 mg, 0,079 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió metanosulfonato de (*R*)-tetrahydrofuran-3-ilo (40 mg, 0,241 mmol) y carbonato de cesio (63,17 mg, 475 mmol). La mezcla se calentó en microondas a 100 °C durante 4 h. La reacción se completó y se llevó al siguiente paso directamente después de enfriarse a temperatura ambiente. LCMS-ESI⁺: calculado para: C₃₉H₄₆ClN₄O₄S; 701,3 (M+H)⁺ encontrado: 701,4 (M+H)⁺.

[0344] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((*R*)-tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: A la mezcla de reacción anterior que contenía (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((*R*)-tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo crudo (0,079 mmol) se le añadió THF (2 mL), MeOH (0,5 mL) e hidróxido de sodio al 50 %. (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó mediante Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,23 (d, J = 24,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 30,7, 8,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 3H), 7,33 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,20 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 15,5 Hz, 3H), 3,81 - 3,48 (m, 6H), 3,40 (m, 2H), 3,23 (d, J = 33,5 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,36 - 2,02 (m, 4H), 0,93 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₂ClN₄O₄S; 673,3 (M+H)⁺ encontrado: 673,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 31. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-(1-(1-(*tert*-butoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)acético (28)

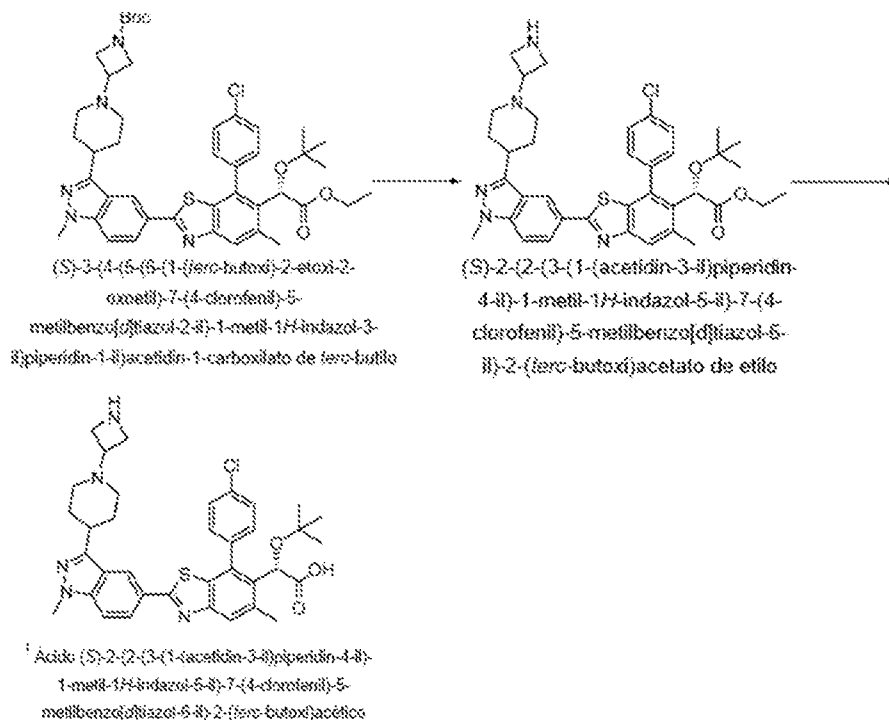


[0345] Preparación de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato (260 mg, 0,412 mmol), N-Boc-3-

oxoacetidina (380 mg, 2,22 mmol), ácido acético (0,2 mL, 3,5 mmol)) y cianoborohidruro de sodio (300 mg, 4,77 mmol) en metanol (10 mL) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0-10 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,35 - 8,27 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 4H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,21 (tq, J = 7,1, 3,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,96 - 3,57 (m, 7H), 3,51 - 3,28 (m, 3H), 3,08 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,00 - 2,67 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,42 - 2,18 (m, 4H), 1,43 (s, 1H), 1,35 (td, J = 7,3, 2,9 Hz, 5H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 5H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₃H₅₃ClN₅O₅S: 786,3 (M+H)⁺ encontrado: 786,2 (M+H)⁺.

[0346] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-(1-(1-(*tert*-butoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A un matraz que contiene (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10 mg, 0,013 mmol) se añadió THF (1 mL), MeOH (0,2 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y se acidificó con HCl 2 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó mediante Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10μ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) hasta un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,38 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 10,9, 3,3 Hz, 3H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,30 - 4,08 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 - 3,77 (m, 2H), 3,76 - 3,53 (m, 2H), 3,09 (d, J = 81,1 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,28 - 1,92 (m, 6H), 1,72 - 1,53 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,01 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₁H₄₉ClN₅O₅S; 758,3 (M+H)⁺ encontrado: 758,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 32. Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (29)

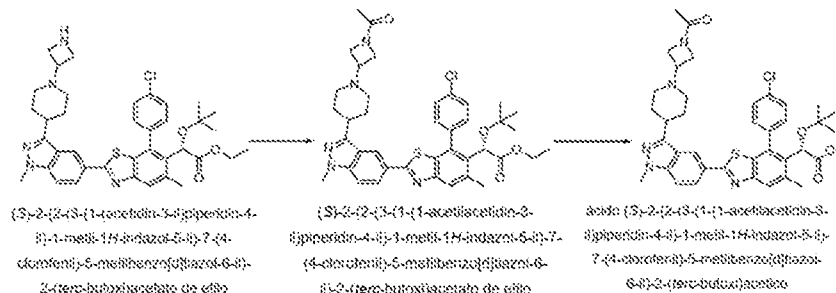


[0347] Preparación de (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: Se preparó una solución de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (95 mg, 0,121 mmol) en 1,25 HCl en isopropanol (5,0 mL) (poco soluble). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción tuvo solo un 33 % de conversión. Se añadieron más MeOH (2 mL), HCl 1,25 M/iPrOH (5 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL) para que la solución de reacción se volviera transparente. La reacción se agitó durante otras 18 h. La mezcla de reacción se extinguió con cuidado con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto crudo deseado que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₈ClN₅O₃S; 686,3 (M+H)⁺ encontrado: 686,2 (M+H)⁺.

[0348] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético: A un matraz que contiene (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (15 mg, 0,022 mmol) se añadió

THF (1 mL), MeOH (0,2 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 2 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar la mezcla cruda que fue purificada por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,27 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (td, J = 6,0, 2,9 Hz, 3H), 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,43 (d, J = 65,3 Hz, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,48 - 2,89 (m, 7H), 2,54 (d, J = 13,0 Hz, 6H), 2,39 - 2,16 (m, 3H), 0,90 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₁ClN₅O₃S; 658,3(M+H)⁺ encontrado: 658,3(M+H)⁺.

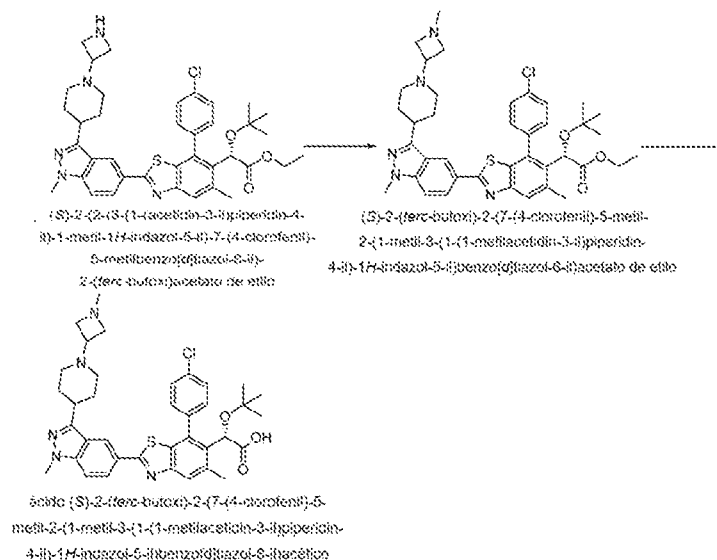
Ejemplo 33. Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (30)



[0349] Preparación de (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: A un matraz que contenía (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (20 mg, 0,029 mmol) en THF (2 mL) se añadieron N-etildisopropilamina (101,52 µl, 582,83 µmol) y cloruro de acetilo (20,72 µl, 291,42 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se completó y se llevó al siguiente paso directamente. LCMS-ESI⁺: calculado para: C₄₀H₄₇ClN₅O₄S; 728,3 (M+H)⁺ encontrado: 728,3 (M+H)⁺.

[0350] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético: A la mezcla de reacción anterior que contenía (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo crudo (0,029 mmol) se añadió MeOH (0,5 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,24 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,75 - 4,06 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,45 (s, 4H), 3,13 - 2,94 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,29 (d, J = 23,0 Hz, 4H), 1,82 (s, 3H), 1,19 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 0,91 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₃ClN₅O₄S; 700,3 (M+H)⁺ encontrado: 700,3 (M+H)⁺.

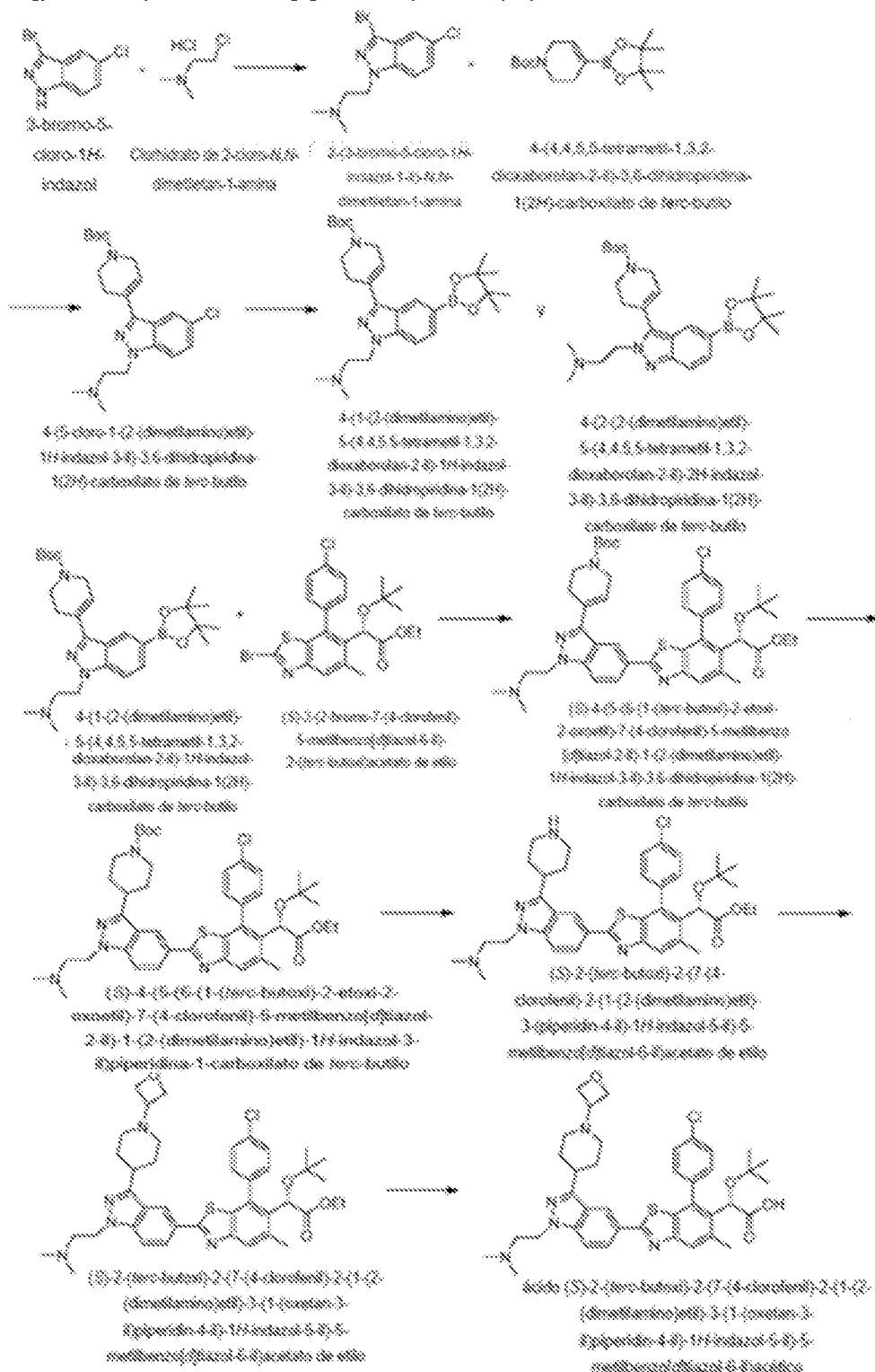
Ejemplo 34. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1-metilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (31)



[0351] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1-metilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (44 mg, 0,064 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agitó en un baño de 0 °C como formaldehído al 37 % (0,175 mL, 2,36 mmol) y cianoborohidruro de sodio (88 mg, 1,4 mmol). A la mezcla de reacción se le añadieron 2 gotas de ácido acético. Después de 1 h, la reacción se completó y se llevó al siguiente paso directamente. LCMS-ESI⁺: calculado para: C₃₉H₄₇ClN₅O₃S; 700,3 (M+H)⁺ encontrado: 700,2 (M+H)⁺.

[0352] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1-metilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: A la mezcla de reacción anterior que contiene (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1-metilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (0,064 mmol), THF (2 mL), MeOH (0,5 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10μ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,33 - 8,19 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 5,9, 2,9 Hz, 3H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,48 (dt, J = 18,0, 9,1 Hz, 4H), 4,28 - 4,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,36 - 3,07 (m, 4H), 2,92 (s+m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,26 (ddd, J = 19,8, 9,9, 4,8 Hz, 4H), 0,92 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₃ClN₅O₃S; 672,3 (M+H)⁺ encontrado: 772,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 35. Ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético (32)



[0353] Preparación de 2-(3-bromo-5-cloro-1*H*-indazol-1-il)-*N,N*-dimetiletan-1-amina (isómero a): A una solución de 3-bromo-5-cloro-1*H*-indazol (1 g, 4,32 mmol) en DMF anhidro (10 mL) a temperatura ambiente se añadió carbonato de cesio (3,66 g, 11,23 mmol), seguido de clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoetilo (0,81 g, 5,62 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. Se diluyó con agua (10 mL) y LiCl al 3 % (50 mL), luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0 - 20 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar un material oleoso (relación de isómeros = 6:1 por RMN). RMN 1*H* (400 MHz,

cloroformo-d) δ 7,58 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,1, 1,3 Hz, 2H), 4,42 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,29 (s, 6H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₁H₁₄BrClN₃: 302,0 (M+H)⁺; encontrado: 303,9 (M+H)⁺.

[0354] Preparación de 4-(5-cloro-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: Se cargó un vial de microondas de 20 ml con 2-(3-bromo-5-cloro-1H-indazol-1-il)-N,N-dimetiletan-1-amina (0,5 g, 1,65 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (766,4 mg, 2,45 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (0) (190,94 mg, 0,17 mmol) y carbonato de potasio (685,09 mg, 4,96 mmol) en agua (2 mL) y dioxano (8 mL). Se lavó con nitrógeno durante 5 minutos y luego se puso en microondas a 100 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (40 g, 0 - 20 % MeOH/CH₂Cl₂) para obtener el producto deseado. La reacción anterior se repitió 3 veces para generar suficiente material para el siguiente paso. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₁H₃₀ClN₄O₂: 405,2 (M+H)⁺ encontrado: 405,2 (M+H)⁺.

[0355] Preparación de 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo y 4-(2-(2-(dimetilamino)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: A un matraz cargado con 4-(5-cloro-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,76 g, 4,35 mmol) se añadieron [Bis (Pinacolato) Diboro (3,22 g, 13,4 mmol), acetato de potasio (1,28 g, 13,04 mmol), trimero de acetato de paladio (48,79 mg, 0,22 mmol) y 2-(Diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (207,2 mg, 0,43 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (20 mL) y la mezcla se lavó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de celita y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (80 g de oro, 0-20 % de MeOH/CH₂Cl₂ (dos veces). Todavía tenía un color negro y se trató con carbón activado para eliminar los residuos de paladio negro.

[0356] 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,44 - 8,27 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,59 - 4,37 (m, 2H), 4,20 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 1,52 (d, J = 8,6 Hz, 9H), 1,36 (d, J = 3,9 Hz, 12H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₇H₄₂BN₄O₄: 497,3 (M+H)⁺ encontrado: 497,3 (M+H)⁺.

[0357] 4-(2-(2-(dimetilamino)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,36 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,44 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 2H), 4,33 - 4,07 (m, 2H), 3,68 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,89 - 2,63 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 1,50 (s, 9H), 1,37 (s, 12H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₇H₄₂BN₄O₄: 497,3 (M+H)⁺ encontrado: 497,3 (M+H)⁺.

[0358] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 mL con (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (0,65 g, 1,31 mmol), 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,8 g, 1,61 mmol), Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0,17 mmol) y fosfato de potasio (0,545 g, 2 mmol). A continuación, se añadieron 1,4-dioxano (15 mL) y agua (3 mL) y el matraz se lavó con nitrógeno durante 10 minutos. El matraz se colocó en un bloque calefactor precalentado a 100 °C y se agitó durante 3 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante CombiFlash (80 g de oro, 0-10 % de MeOH/CH₂Cl₂) para obtener el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,48 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 5,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,21 (dq, J = 7,2, 3,6 Hz, 4H), 3,70 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 1,91 (s, 1H), 1,53 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,24 (s, 9H), 0,98 (d, J = 1,4 Hz, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₃H₅₃ClN₅O₅S: 786,3 (M+H)⁺ encontrado: 786,3 (M+H)⁺.

[0359] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Un matraz que contiene una mezcla de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1000 mg, 1,272 mmol), rodio sobre alúmina, 5 % en peso (400 mg, 0,194 mmol) en etanol (200 mL) se evacuó y se rellenó con hidrógeno (3x). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno; el RMN ¹H mostró que el producto se había formado en un 50 %. Se filtró a través de una almohadilla de Celite y se agregaron 500 mg de catalizador nuevo. La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno durante el fin de semana. El LCMS mostró principalmente el producto deseado con una cantidad muy pequeña de pico de producto declorado. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (120 g, oro, 0 - 22 % MeOH/CH₂Cl₂) y se obtuvo el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₃H₅₅ClN₅O₅S: 788,3 (M+H)⁺ encontrado: 788,1 (M+H)⁺.

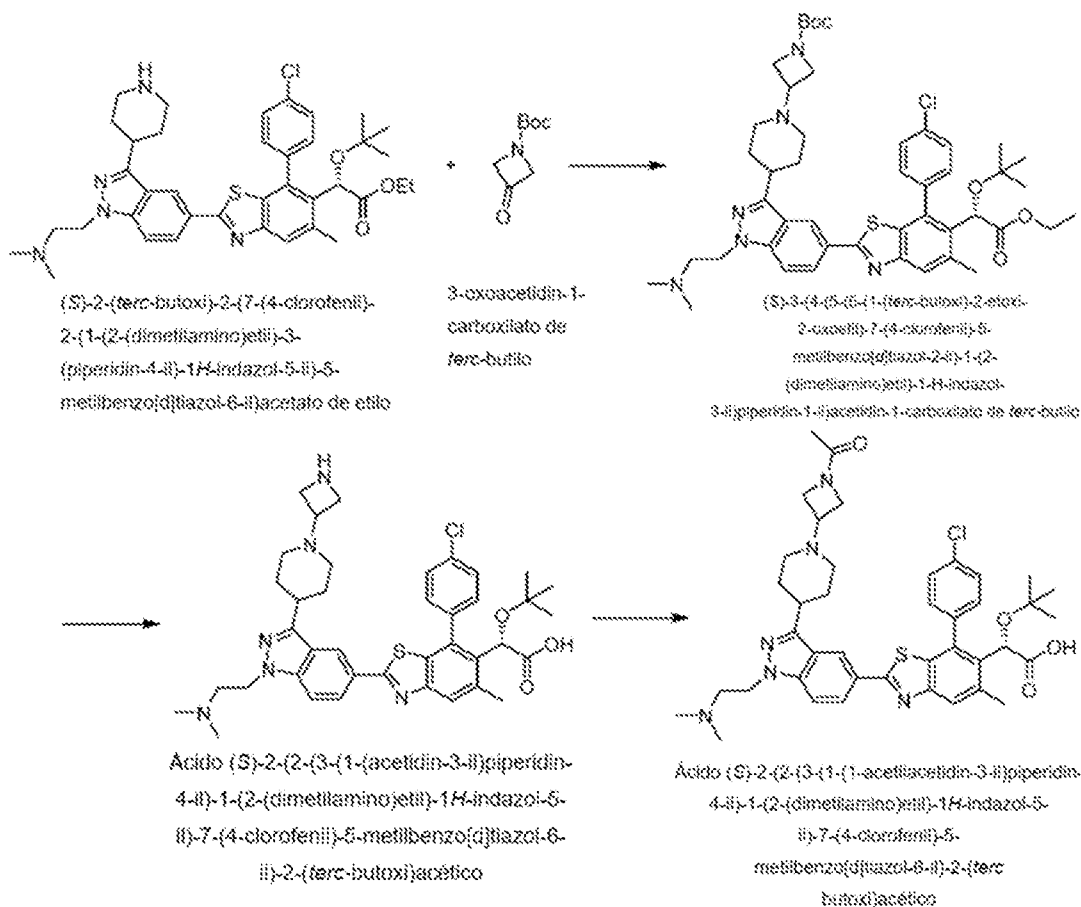
[0360] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (800 mg, 1,015 mmol) en HCl al 1,25 en isopropanol (20 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

extinguió con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₇ClN₅O₃S: 688,3 (M+H)⁺ encontrado: 688,1 (M+H)⁺.

[0361] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (250 mg, 0,363 mmol), 3-oxetanona (350 µl, 5,46 mmol), ácido acético (100 µl, 1,75 mmol) y cianoborohidruro de sodio (456,5 mg, 7,26 mmol) en metanol (5 mL) se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La LCMS mostró una conversión completa. La reacción se extinguió con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0 - 10 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₁H₅₁ClN₅O₄S: 744,3 (M+H)⁺ encontrado: 744,4 (M+H)⁺.

[0362] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (200 mg, 0,269 mmol) se añadió THF (2 mL), MeOH (0,5 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (q, J = 9,0 Hz, 4H), 5,28 (s, 5,10 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,78 (dt, J = 13,1, 6,9 Hz, 4H), 4,28 (s, 1H), 3,80 - 3,18 (m, SH), 2,83 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (m, 4H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₇ClN₅O₄S; 716,3 (M+H)⁺ encontrado: 716,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 36. Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (33)

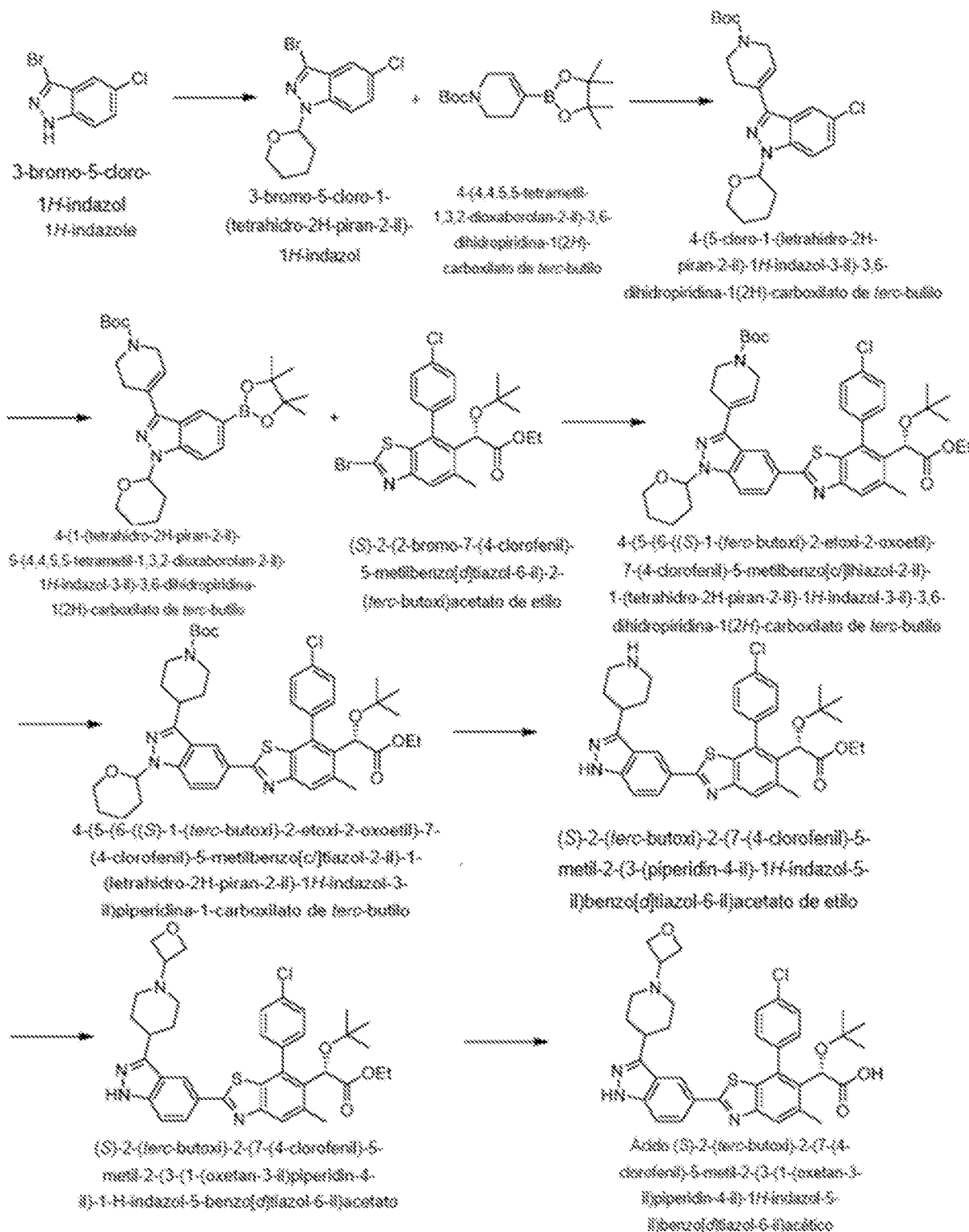


[0363] Preparación de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (250

mg, 363,2 μ mol), 1-Boc-3-acetidinona (186,53 mg, 1,01 mmol), ácido acético (0,1 mL, 1,75 mmol) y cianoborohidruro de sodio (228 mg, 3,63 mmol) en metanol (5 mL) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0 - 10 % MeOH/ CH_2Cl_2) para dar un producto impuro. LCMS-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$: 843,4 (M+H)⁺ encontrado: 843,1 (M+H)⁺.

[0364] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético: Una solución de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (600 mg, del paso anterior) en 1,25 HCl en isopropanol (10 mL) (no muy soluble) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de bicarbonato de sodio cuidadosamente y se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar 264 mg de producto crudo como quelato de borato como se muestra por LCMS. A este material se le añadió THF (5 mL), MeOH (10 mL), etilenglicol (5 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (4 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h, luego a temperatura ambiente durante la noche para romper el complejo de borato. La mezcla de reacción se concentró y luego se agregaron DMF/MeOH/ CH_3CN , produciendo un sólido tipo gel. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10u C18, 40 - 100 % ACN/ H_2O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. LCMS-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$; 715,3 (M+H)⁺ encontrado: 715,2 (M+H)⁺.

[0365] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético: A un matraz que contenía ácido (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (22 mg, 0,024 mmol) en THF (2 mL) se añadieron N-etildisopropilamina (200 μ L, 1,15 mmol) y cloruro de acetilo (35 μ L, 0,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 3 N y se concentró para eliminar el disolvente orgánico. El residuo se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10u C18, 40 - 100 % ACN/ H_2O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. LCMS-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$; 757,3 (M+H)⁺ encontrado: 757,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 37. Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético (34)

[0366] Preparación de 3-bromo-5-cloro-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol: A una solución de 3-bromo-5-cloro-1*H*-indazol (3 g, 12,96 mmol) disuelta en EtOAc (25 mL) se le añadió una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico (0,22 g, 1,3 mmol) y 3,4-dihidro-2*H*-pirano (2,36 mL, 25,92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (100 °C) durante 2 h. La LC-MS indica que la reacción se había realizado. Se enfrió a TA, se extinguió con NaHCO₃ saturado (50 mL) y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante CombiFlash (120 g, oro, 0 - 5 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar un sólido blanco (relación de isómeros = 1:1 por RMN). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,59 (dd, *J* = 2,0, 0,7 Hz, 1*H*), 7,52 (dd, *J* = 8,9,

0,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 3,99 (dtd, J = 11,5, 3,7, 1,5 Hz, 1H), 3,80 - 3,61 (m, 1H), 2,50 (dddd, J = 13,4, 11,0, 8,9, 4,1 Hz, 1H), 2,26 - 1,95 (m, 2H), 1,87 - 1,59 (m, 3H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₂H₁₃BrClN₂O: 316,6 (M+H)⁺; encontrado: 316,7 (M+H)⁺.

5 **[0367]** Preparación de 4-(5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: Una solución de 3-bromo-5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (4 g, 12,67 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (6 g, 19,4 mmol), Paladio (0) tetrakis(trifenilfosfina) (2 g, 1,73 mmol), carbonato de potasio (6 g, 43,4 mmol) en agua (10 mL) y 1,4-dioxano (40 mL) en un frasco de precipitados de 500 mL se lavó con argón durante 10 minutos, luego se selló y se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (220 g, usando EtOAc al 0-30 %/hexano) para obtener el producto deseado como mezcla de isómeros. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₂H₂₉ClN₃O₃: 417,2 (M+H)⁺ encontrado: 417,9 (M+H)⁺.

15 **[0368]** Preparación de 4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H) carboxilato de *tert*-butilo: A un matraz con 4-(5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (4,0 g, 9,57 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se añadieron Bis(pinacolato)diboro (5,4 g, 21,26 mmol), acetato de potasio (2,8 g, 28,7 mmol), trimero de acetato de paladio (215 mg, 0,96 mmol) y 2-(Diciclohexilfosfina)-2',4',6' triisopropilbifenilo (913 mg, 1,91 mmol). La mezcla se lavó con nitrógeno durante 10 min y se calentó a 100 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (80 g de oro, 0 a 50 % EtOAc/Hex) para dar el producto deseado como mezcla de isómeros. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₈H₄₁BN₃Os: 510,5 (M+H)⁺ encontrado: 510,1 (M+H)⁺.

25 **[0369]** Preparación de 4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: Se cargó un matraz con (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (2,6 g, 5,23 mmol), 4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (3,2 g, 6,28 mmol), Pd(PPh₃)₄ (605 mg, 0,523 mmol) y fosfato de potasio (2,17 g, 15,7 mmol). A continuación, 1,4-dioxano (50 mL) y agua (10 mL). La mezcla se lavó con nitrógeno durante 10 minutos. Se calentó a 100 °C durante 4 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante CombiFlash (80 g de oro, 0 - 10 % de MeOH/CH₂Cl₂) para obtener el producto deseado como una mezcla regioisomérica. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,52 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,71 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,21 (dd, J = 7,1, 2,9 Hz, 3H), 4,03 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,81 - 3,58 (m, 3H), 2,81 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 2,60 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,57 - 2,41 (m, 1H), 2,24 - 2,05 (m, 1H), 1,85 - 1,60 (m, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,26 (td, J = 7,1, 2,0 Hz, 4H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₄H₅₂ClN₄O₆S: 799,4 (M+H)⁺ encontrado: 799,1 (M+H)⁺.

40 **[0370]** Preparación de 4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Un matraz que contenía una mezcla de 4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (2,27 g, 2,84 mmol), rodio sobre alúmina (5 % en peso, 2 g, 0,972 mmol) en etanol (200 mL) se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno (3x). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 días. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto deseado con una cantidad muy pequeña de pico de subproducto declarado. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (120 g, oro, 0 - 22 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,42 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 - 7,42 (m, 5H), 5,66 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,21 (dd, J = 7,1, 2,5 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,08 - 1,86 (m, 4H), 1,70 (d, J = 43,6 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,25 (td, J = 7,1, 2,5 Hz, 4H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₄H₅₄ClN₄O₆S: 801,4 (M+H)⁺ encontrado: 801,2 (M+H)⁺.

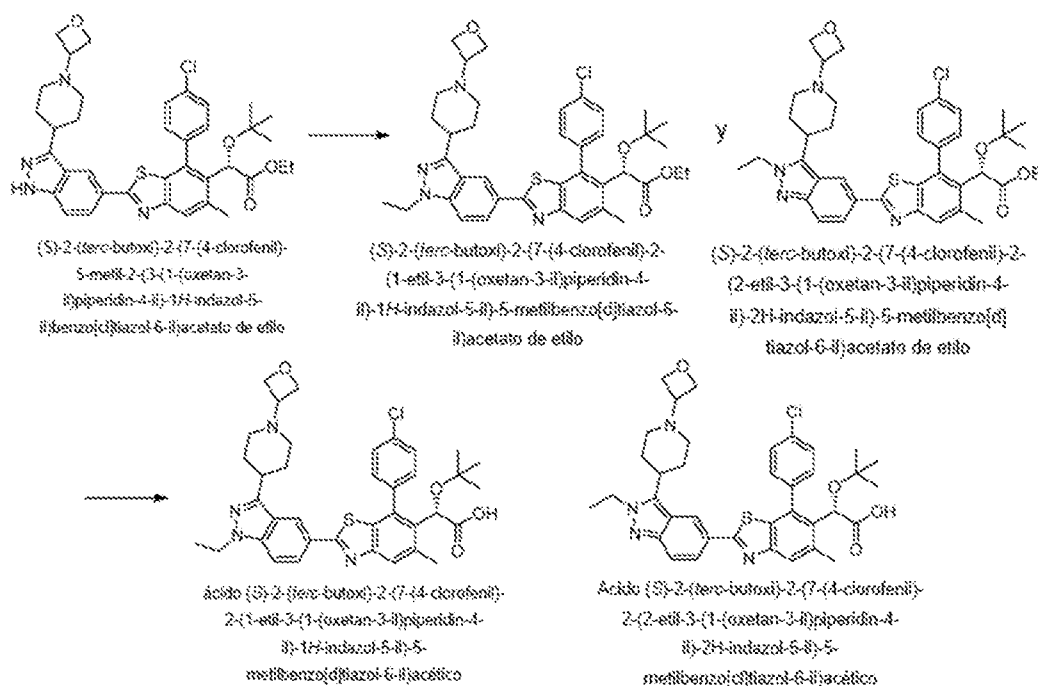
55 **[0371]** Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de 4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,15 g, 2,68 mmol) en 1,25 HCl en isopropanol (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se extinguió cuidadosamente con hidróxido de sodio 1N a 0 °C hasta pH > 8. Se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado en forma de sólido. Se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Se preparó una muestra analítica mediante purificación por HPLC para dar la sal bis-TFA. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,28 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 - 7,32 (m, 5H), 5,09 (s, 1H), 4,14 (qt, J = 6,9, 3,6 Hz, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,27 (m, 4H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H). LCMS ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₄O₃S: 617,2 (M+H)⁺ encontrado: 617,4 (M+H)⁺.

65 **[0372]** Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (1 g, 1,62 mmol), 3-oxetanona (1,04 mL, 16,2 mmol), ácido acético (600 µL)

y cianoborohidruro de sodio (2,04 g, 32,4 mmol) en metanol (14 mL) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La LCMS mostró una conversión completa. La reacción se extinguió con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una mezcla cruda que se purificó mediante Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,38 (s, 1H), 8,04 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,37 (m, 5H), 5,15 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 4,20 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,70-2,70 (d, J = 86,9 Hz, 3H), 2,59 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,24 (q, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 4,1 Hz, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₂ClN₄O₄S: 673,3(M+H)⁺ encontrado: 673,3 (M+H)⁺.

[0373] Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: A (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (50 mg, 0,074 mmol) se le añadió DMF (2 mL), MeOH (0,5 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,01 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 4H), 5,32 (s, 1H), 5,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,36 (m, 3H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,50 (d, J = 29,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,25 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,87 (d, J = 11,2 Hz, 1H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₃₈ClN₄O₄S; 645,2 (M+H)⁺; encontrado: 645,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 38A y 38B. Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (35) y (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(2-etil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-2*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (36)



[0374] Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etilo-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético y ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(2-etil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-2*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A una solución de (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (600 mg, 0,891 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se añadió hidruro de sodio (60 % disp. en aceite. 106,93 mg, 2,67 mmol) y se agitó durante 20 min a 0 °C bajo argón. Se añadió yodoetano (500 µl, 6,2 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 20 min, luego a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se completó mediante análisis LCMS y se usó en el siguiente paso directamente. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₆ClN₄O₄S: 701,3(M+H)⁺; encontrado: 701,4(M+H)⁺.

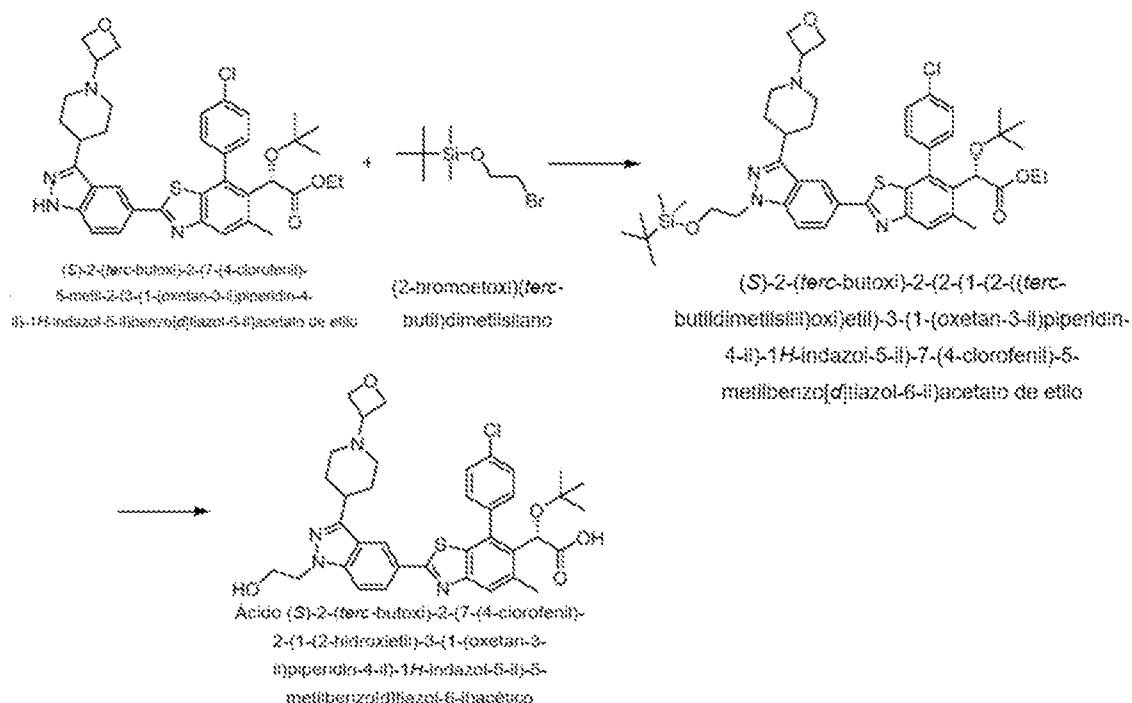
[0375] A la mezcla de reacción anterior se le añadió MeOH (10 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se

concentró para dar una mezcla cruda que se purificó mediante Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10 μ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA).

[0376] Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,27 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,61 - 2,83 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,41 (d, *J* = 38,9 Hz, 4H), 1,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₂BN₄O₄ S: 673,3 (M+H)⁺ encontrado: 673,4 (M+H)⁺.

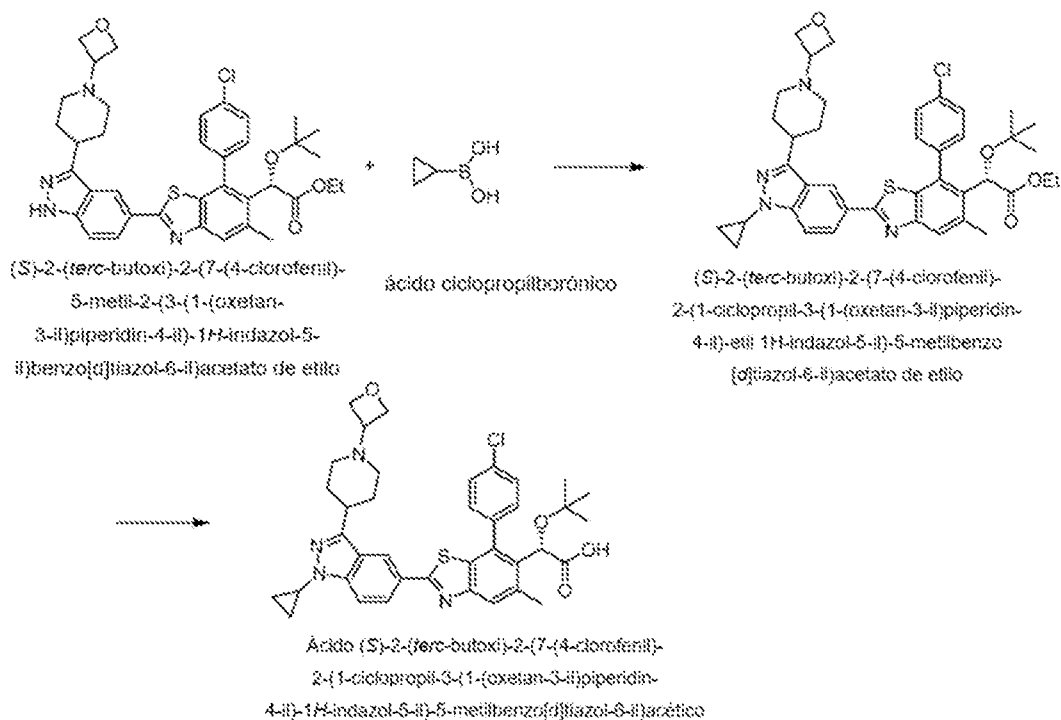
[0377] Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(2-etil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-2*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,60 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 10,6, 2,9 Hz, 4H), 5,33 (s, 1H), 5,13 (m, 2H), 4,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 9,5 Hz, 3H), 3,01 - 2,77 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 3,00-2,15 (br, 2H), 2,14 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,60 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₂BN₄O₄ S: 673,3 (M+H)⁺ encontrado: 673,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 39. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(2-hidroxietil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (37)



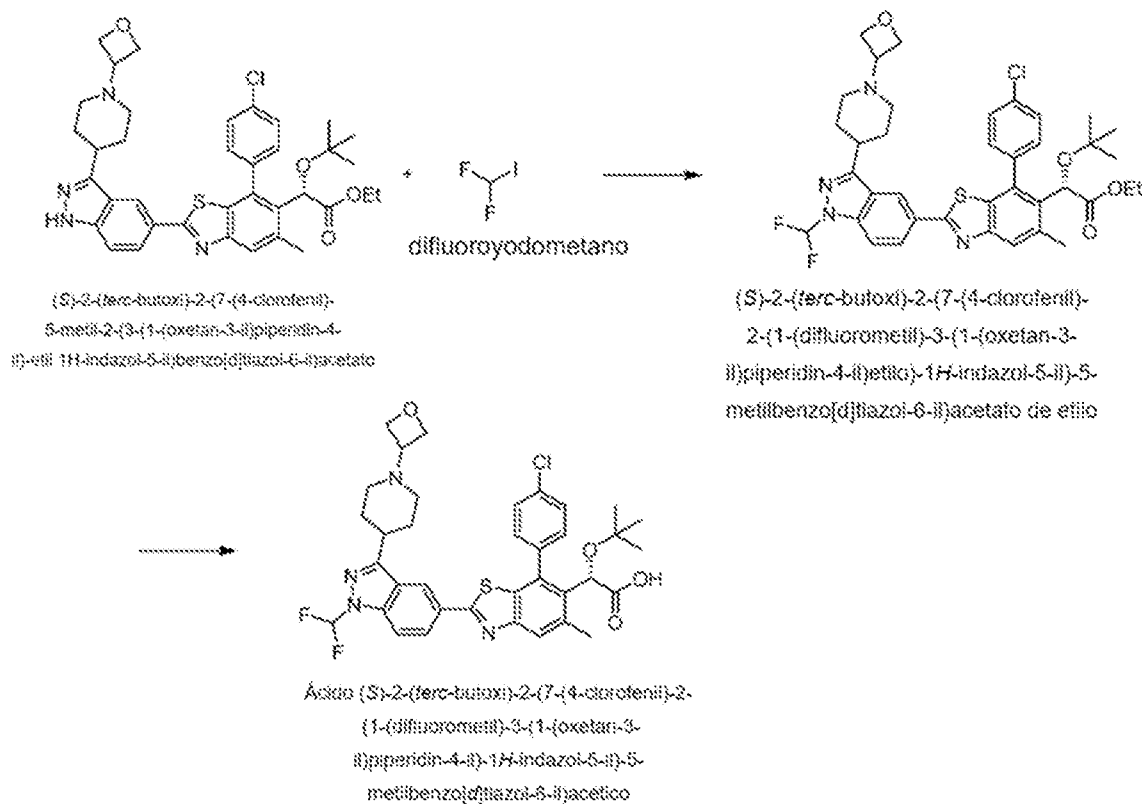
[0378] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (50 mg, 0,074 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se añadió hidruro de sodio (60 % disp. en aceite, 10 mg, 0,417 mmol) y se agitó durante 20 min a 0 °C bajo argón. Se añadió (2-bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano (50 μ L, 233,04 μ mol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 20 min, luego a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se completó mediante análisis LCMS y se usó en el siguiente paso directamente. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₅H₈₀ClN₄O₅Si: 831,6 (M+H)⁺; encontrado: 831,4(M+H)⁺.

[0379] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(2-hidroxietil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A la mezcla de reacción anterior se le añadió MeOH (1 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10 μ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 16,9, 8,7 Hz, 3H), 5,33 (s, 1H), 5,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,6-1,9 (br, 8H), 1,01 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₂ClN₄O₅S: 689,3(M+H)⁺ encontrado: 689,3(M+H)⁺.

Ejemplo 40. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-ciclopropil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (38)

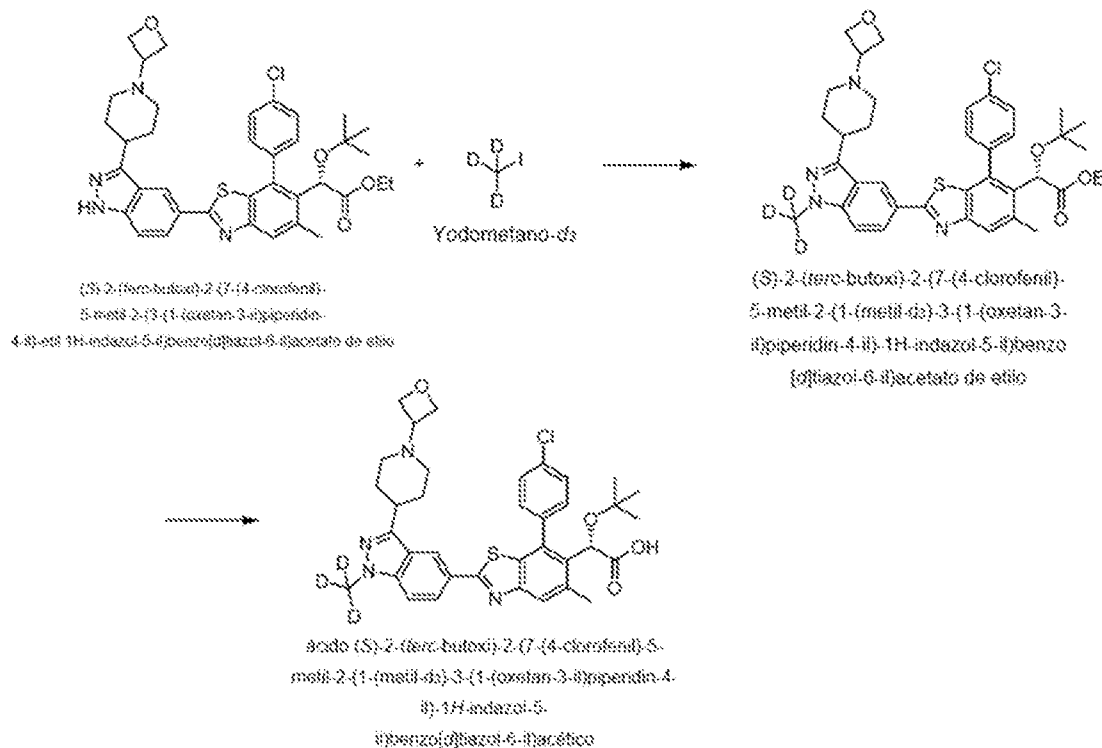
[0380] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-ciclopropil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A un vial de microondas con (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (95 mg, 141,1 μ mol) en THF (3 mL) se añadió ácido ciclopropilborónico (60,6 mg, 705,5 μ mol), acetato de etilo (76,9 mg, 423,35 μ mol), trietilamina (0,12 mL, 847 μ mol) y piridina (0,09 mL, 1129 μ mol). La mezcla se calentó en microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se usó tal cual para el siguiente paso. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₆ClN₄O₄S; 713,3(M+H)⁺; encontrado: 713,4 (M+H)⁺.

[0381] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-ciclopropil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A la mezcla de reacción anterior se le añadió MeOH (1 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10 μ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,40 (dd, J = 72,4, 34,3 Hz, 1H), 8,12 - 7,90 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 5,11 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,81 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,85 - 2,66 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,53 - 2,13 (m, 5H), 1,20 (s, 4H), 1,01 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₂ClN₄O₄S; 685,3(M+H)⁺ encontrado: 685,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 41. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(difluorometil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (39)

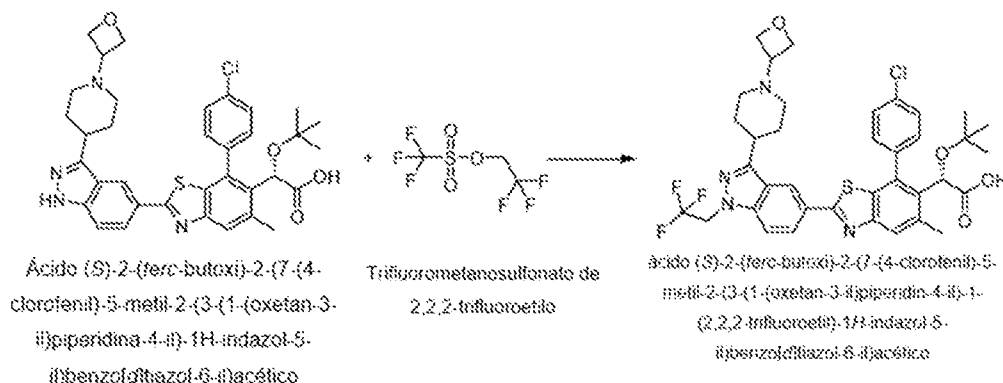
[0382] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(difluorometil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-(metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A un recipiente a presión de 50 mL con una barra agitadora se añadió (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (77 mg, 0,114 mmol), difluoroyodometano (430,65 µl, 0,23 mmol) en THF (2 mL) y carbonato de cesio (111,79 mg, 0,34 mmol). El recipiente se selló y se calentó a 40 °C durante 24 h. La LCMS mostró que se formó poco producto deseado. Se añadieron más difluoroyodometano (430,65 µl, 0,23 mmol) y carbonato de cesio (111,79 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante otras 24 h. Se formó más producto, pero aún quedaba más de la mitad de 5M según el análisis LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se llevó directamente al siguiente paso. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₂ClF₂N₄O₄S: 723,3(M+H)⁺; encontrado: 723,4(M+H)⁺.

[0383] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(difluorometil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: a la mezcla de reacción anterior se le añadió MeOH (1 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 28,7, 8,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,35 (m, 4H), 5,33 (s, 1H), 5,11 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,80 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,33 - 4,16 (m, 1H), 3,80 - 3,04 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (d, J = 36,9 Hz, 4H), 1,01 (d, J = 1,8 Hz, 9H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-*d*) δ -76,25, -95,25 (d, J = 58,9 Hz). LCMS ESI⁺: calculado para C₃₆H₃₈ClF₂N₄O₄S: 695,2(M+H)⁺; encontrado: 695,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 42. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(2-hidroxietil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético (40)

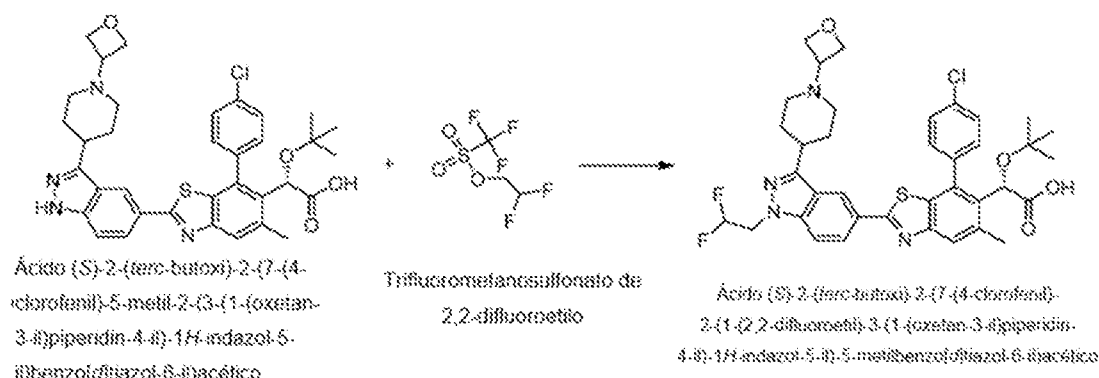
[0384] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-(metil- d_3)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo: A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo (33 mg, 0,049 mmol) en THF anhidro (1 mL) se añadió hidruro de sodio (60 % disp. en aceite, 10 mg, 0,417 mmol) y se agitó durante 20 min a 0 °C bajo argón. Se añadió yodometano- d_3 (21,3 mg, 0,147 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 20 min, luego a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se completó mediante análisis LCMS y se usó directamente en el siguiente paso. LCMS-ESI⁺: calculado para $C_{45}H_{60}ClN_4O_5SSi$: 831,6 (M+H)⁺; encontrado: 690,4(M+H)⁺.

[0385] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-(metil- d_3)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético: A la mezcla de reacción anterior se le añadió MeOH (1 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10μ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,24 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,06 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,18 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,45 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H), 0,93 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para $C_{36}H_{37}D_3ClN_4O_4S$: 662,3 (M+H)⁺; encontrado: 662,3(M+H)⁺.

Ejemplo 43. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético (41)

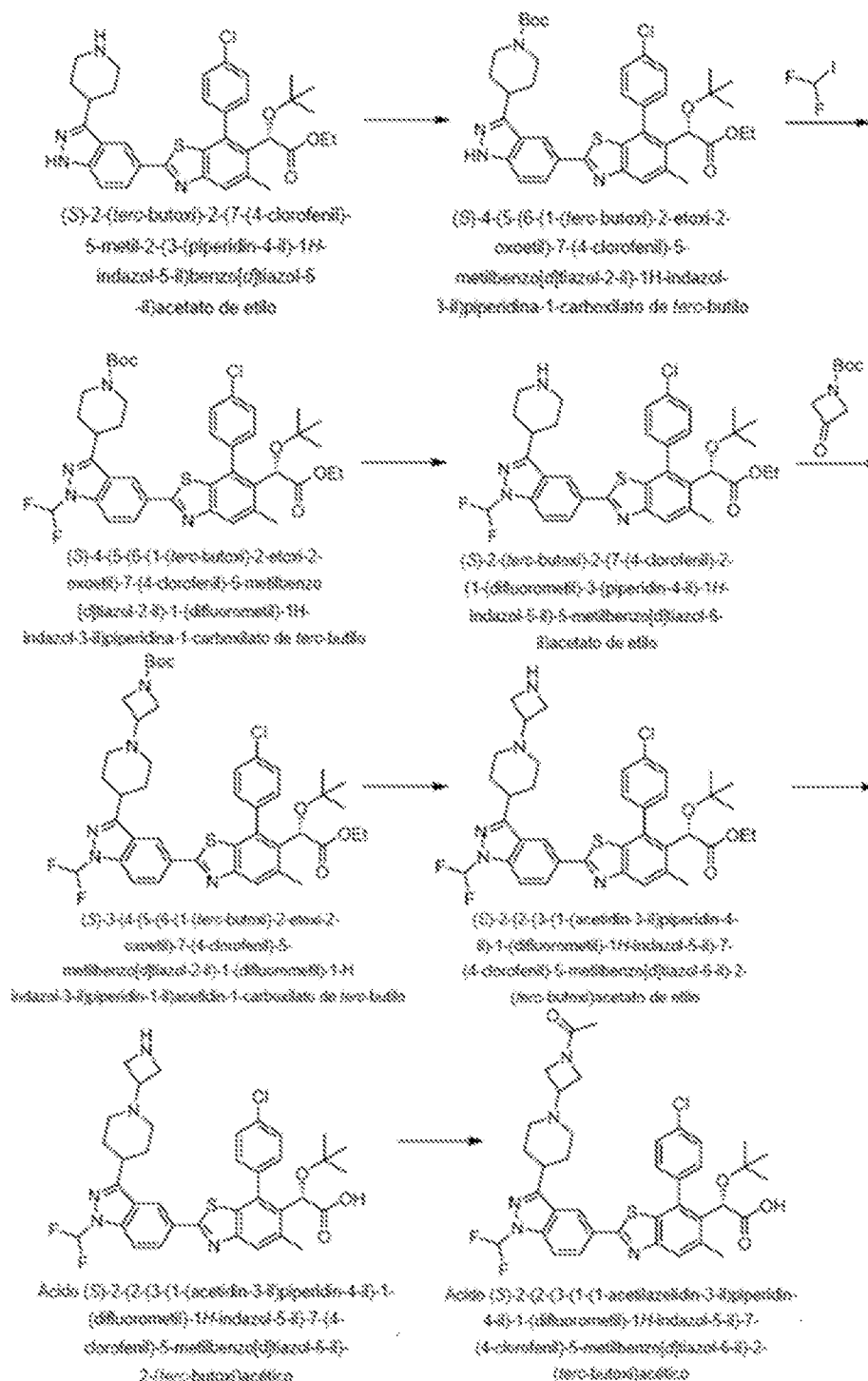
[0386] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: A una solución de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (26 mg, 0,040 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió hidruro de sodio (60 % disp. en aceite, 3,2 mg, 0,08 mmol) y se agitó durante 20 min a 0 °C bajo argón. Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (11,61 µl, 0,080 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 20 min, luego a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se completó mediante análisis LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 3 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con LiCl al 3 % y salmuera. Después de secar sobre MgSO₄, la capa orgánica se concentró para eliminar el solvente orgánico. El residuo se purificó por HPLC purificado por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40-100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, J = 14,2 Hz, 7H), 5,23 (s, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,59 (dd, J = 12,9, 7,8 Hz, 3H), 4,46 - 4,24 (m, 1H), 4,04 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,12 (d, J = 17,3 Hz, 5H), 1,30 - 1,09 (m, 1H), 0,97 (s, 9H). RMN 19F (377 MHz, cloroformo-d) δ -74,15 (t, J = 8,5 Hz), -75,73. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₃₉ Cl F₃N₄O₄S; 727,2(M+H)⁺ encontrado: 727,4(M+H)⁺.

Ejemplo 44. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (42)



[0387] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(2,2-difluoroetil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A un matraz con barra agitadora se le añadió ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (25 mg, 0,03 mmol) en DMF (1 mL), trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil (31,89 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (97,06 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 3 N. Se extrajo con EtOAc, se lavó con LiCl al 3 % y salmuera. Después de secar sobre MgSO₄, se concentró para eliminar el disolvente orgánico. El residuo se purificó mediante Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,82 (m, 2H), 7,43 (d, J = 17,9 Hz, 6H), 6,10 - 5,60 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,44 - 3,92 (m, 3H), 3,62-2,61 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (s, 4H), 0,94 (s, 9H). RMN 19F (377 MHz, Cloroformo-d) δ -76,02, -126,24 (ddt, J = 56,5, 28,6, 13,8 Hz). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₀ Cl F₂N₄O₄S; 709,3(M+H)⁺ encontrado: 709,4(M+H)⁺.

Ejemplo 45. Ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (43)



[0388] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (0,7 g, 1,13 mmol) en diclorometano (14 mL) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,37 g, 1,7 mmol) y N,N diisopropiletilamina (0,6 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se completó mediante análisis LCMS. La mezcla de reacción se extinguió con NaHCO_3 saturado, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO_4) y se concentró para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$; 717,32(M+H)⁺ encontrado: 717,1 (M+H)⁺.

[0389] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(difluorometil)-1H-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-

2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (325 mg, 0,453 mmol) en DMF anhidro (5 mL) se añadió hidruro de sodio (60 % disp. en aceite, 21,75 mg, 0,91 mmol) y se agitó durante 20 min a 0 °C bajo argón. Se añadió difluoroyodometano (1279,55 µl, 0,68 mmol) en THF. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 20 min, luego a temperatura ambiente durante 2 h. La LCMS mostró que quedaba aproximadamente 1/3 del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C bajo argón nuevamente, y se añadió NaH adicional (60 % disp. en aceite, 21,75 mg, 0,91 mmol), seguido de difluoroyodometano (1279,55 µl, 0,68 mmol) como antes. Después de otras 2 h a TA, la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, luego se añadió HCl 1N hasta un pH de aproximadamente 7. Se extrajo con EtOAc, se lavó con LiCl al 3 % y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0-100 % EtOAc/hexano) y se obtuvo el producto regioisómero deseado (más rápido en TLC). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,39 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,35 (m, 5H), 5,16 (s, 1H), 4,22 (tt, J = 7,1, 3,6 Hz, 4H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,25 (tt, J = 11,6, 3,9 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 12,7 Hz, 2H), 2,61 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,92 (qd, J = 12,1, 4,4 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₆ClF₂N₄O₅S: 767,3 (M+H)⁺ encontrado: 767,1 (M+H)⁺.

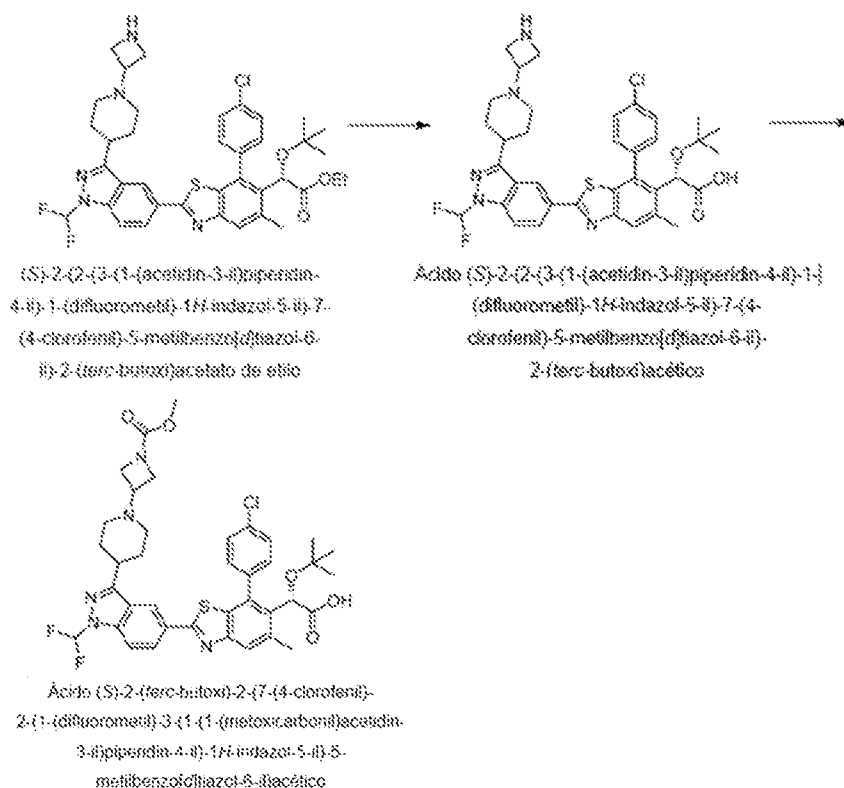
[0390] Preparación de (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(difluorometil)-3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de (S)-4-(5-(6-(1-(*terc*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(difluorometil)-1H-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,13 mmol) en HCl 1,25 en isopropanol (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se extinguió cuidadosamente con hidróxido de sodio 1 N a 0 °C hasta pH > 8. Se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado. Se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₃₈ClF₂N₄O₃S: 667,2 (M+H)⁺ encontrado: 667,4 (M+H)⁺.

[0391] Preparación de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*terc*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(difluorometil)-1H-indazol-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: Una solución de (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(difluorometil)-3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato (40 mg, 60 µmol), 1-Boc-3-acetidinona (102 mg, 0,6 mmol), ácido acético (2 gotas) y cianoborohidruro de sodio (64 mg, 0,3 mmol) en metanol (5 mL) se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0 - 10 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado. LCMS ESI⁺: calculado para C₄₃H₅₁ClF₂N₅O₅S: 822,4(M+H)⁺ encontrado: 822,1 (M+H)⁺.

[0392] Preparación de (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo: Una solución de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*terc*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-(difluorometil)-1H-indazol-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de etilo (49 mg, 0,06 mmol) en 1,25 HCl en isopropanol (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se extinguió cuidadosamente con hidróxido de sodio 1N a 0 °C hasta pH > 8. Se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado. Se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₃ClF₂N₅O₃S: 722,3 (M+H)⁺ encontrado: 722,2 (M+H)⁺.

[0393] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acético: Al (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo (15 mg, 0,020 mmol) se le añadió THF (2 mL), MeOH (1 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N a pH = 6. Se concentró para eliminar el disolvente orgánico. Se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₃₈ClF₂N₅O₃S; 694,2 (M+H)⁺ encontrado: 694,2(M+H)⁺.

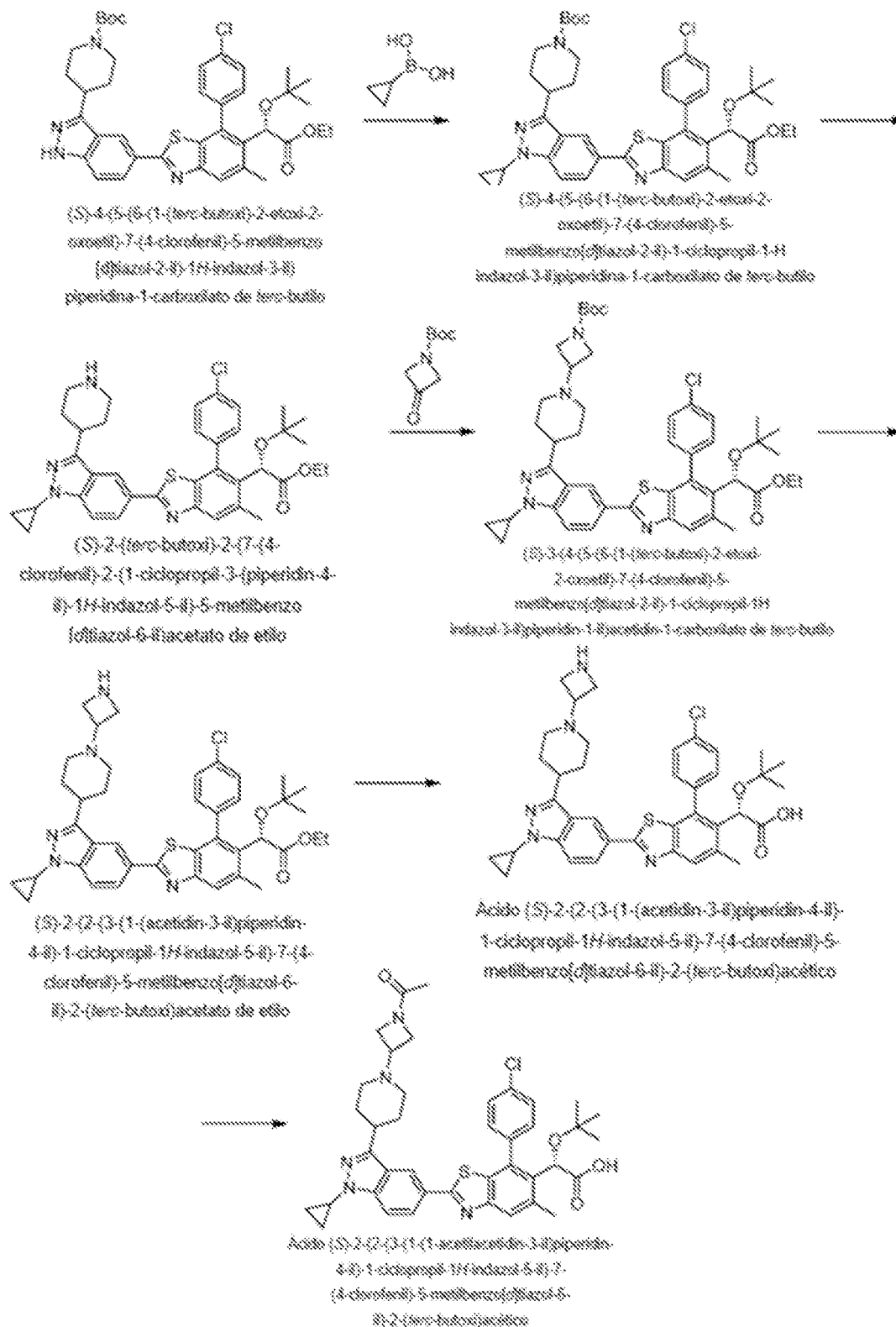
[0394] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acético: A un matraz que contenía ácido (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acético (14 mg, 0,020 mmol) en diclorometano (10 mL) y agua (5 mL) se le añadió, seguido de carbonato de sodio (62,02 mg, 2 mol) y cloruro de acetilo (14,22 µl, 200 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El producto ácido deseado LCMS [m+1] = 736,27 se formó como principal, junto con el producto secundario de anhídrido mixto correspondiente (LCMS [m+1] = 778,02). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. Al residuo se le añadió MeOH (1 mL), THF (2mL) e hidróxido de sodio 1N (0,1mL), se agitó a TA durante 1 h para hidrolizar el producto secundario de anhídrido mixto correspondiente. Después de la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 3N a pH = 4. A continuación, la mezcla se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 28,7, 8,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,35 (m, 4H), 5,33 (s, 1H), 5,11 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,80 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,33 - 4,16 (m, 1H), 3,80 - 3,04 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (d, J = 36,9 Hz, 4H), 1,01 (d, J = 1,8 Hz, 9H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -76,25, -95,25 (d, J = 58,9 Hz). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -76,48, -95,40 (d, J = 58,0 Hz). LCMS ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₁ClF₂N₅O₄S; 736,3 (M+H)⁺ encontrado: 736,2(M+H)⁺.

Ejemplo 46. Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(difluorometil)-3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético (44)

[0395] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético: Al (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (15 mg, 0,020 mmol) se le añadió THF (2 mL), MeOH (1 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N a pH = 6. Se concentró para eliminar el disolvente orgánico y se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₃₈ClF₂N₅O₃S; 694,2 (M+H)⁺ encontrado: 694,2(M+H)⁺.

[0396] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(difluorometil)-3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético: A un matraz que contiene ácido (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (14 mg, 0,020 mmol), diclorometano (10 mL) y agua (5 mL) se añadieron carbonato de sodio (100 mg, 3 mmol) y cloroformiato de metilo (50 µl, 647,11 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El subproducto anhídrido mixto correspondiente (LCMS[m+1]= 810,15) fue el principal. Las capas bifásicas se separaron, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Al residuo se le añadió MeOH (1 mL) y THF (2 mL) e hidróxido de sodio 1 N (0,1 mL), se agitó a TA durante 1 h para hidrolizar el subproducto anhídrido mixto. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 3 N a pH = 4. A continuación, la mezcla se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó mediante columna de Gilson HPLC (Phenomenex Gemini C18 de 250x21,2 10µ, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,89 (s, 1H), 8,03 - 7,79 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,65 - 7,39 (m, 4H), 5,34 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,68 - 3,20 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,40 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 1,02 (s, 9H), 1,00 - 0,83 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-*d*) δ -76,39, -95,49 (d, J = 58,9 Hz). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₁ClF₂N₅O₅S; 752,3 (M+H)⁺; encontrado: 752,2(M+H)⁺.

Ejemplo 47. Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (45)



[0397] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-ciclopropil-1H-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: A un vial de microondas con (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (170 mg, 237 μ mol) en THF (3 mL) se le añadió ácido ciclopropilborónico (101,79 mg, 1185 μ mol), acetato cúprico anhidro (129

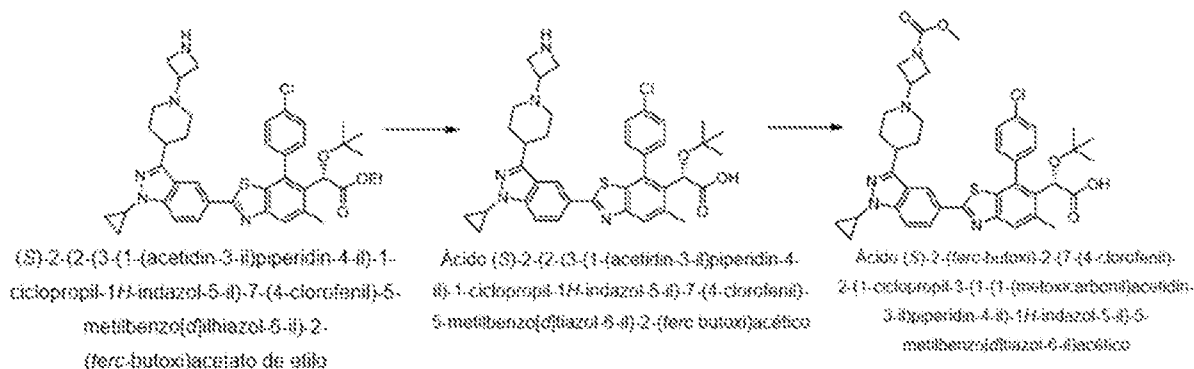
mg, 711 μ mol), trietilamina (198 μ l, 1422 μ mol) y piridina (153 μ l, 1896 μ mol). La mezcla se calentó en microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0-100 % EtOAc/hexano) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₂H₄₉ClN₄O₅S: 757,4 (M+H)⁺; encontrado: 757,2 (M+H)⁺.

[0398] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-ciclopropil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-ciclopropil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (132 mg, 0,174 mmol) en 1,25 HCl en isopropanol (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se extinguió cuidadosamente con NaHCO₃ saturado. Se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado. Se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₁ClN₄O₃S: 657,3 (M+H)⁺ encontrado: 657,4 (M+H)⁺.

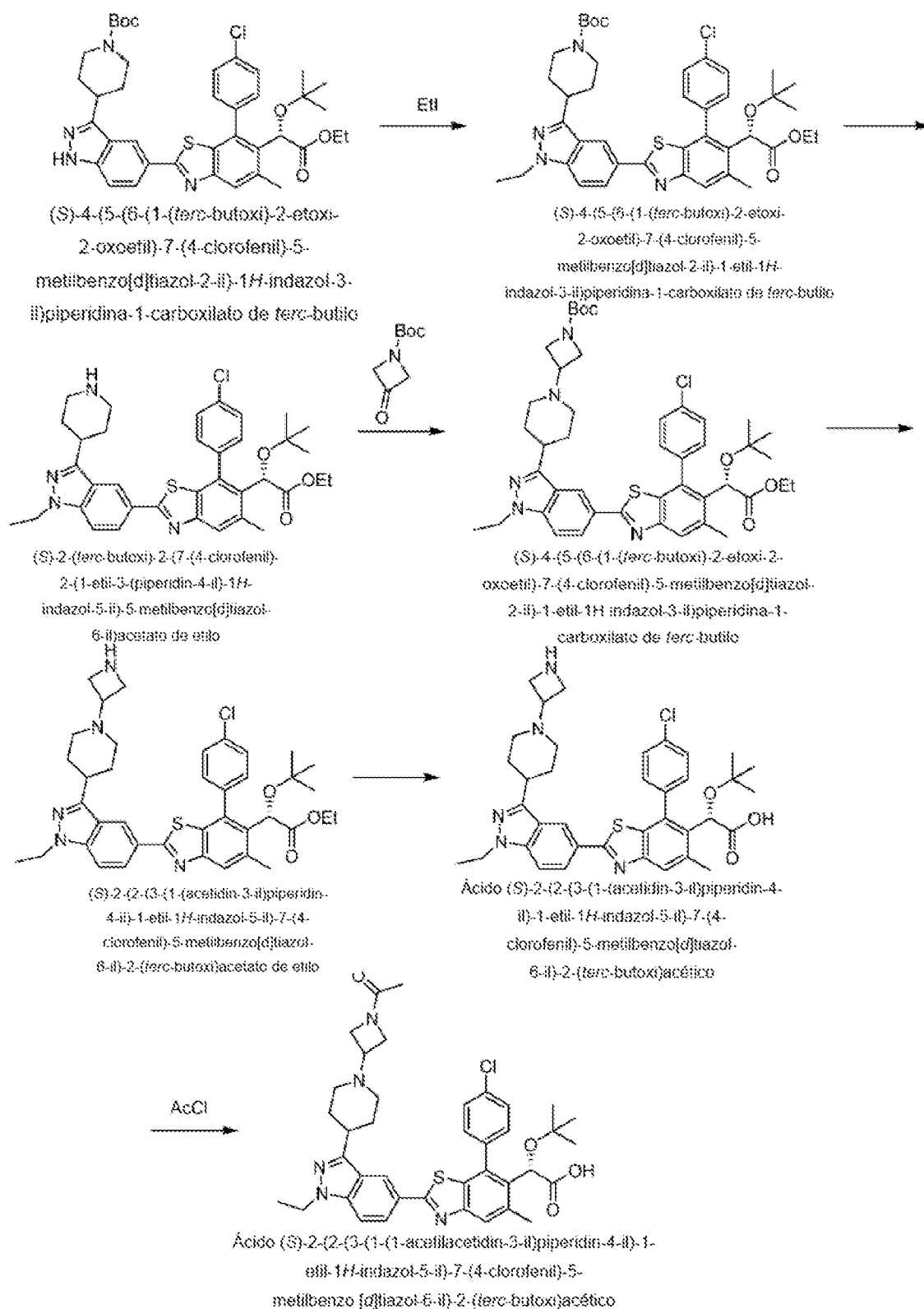
[0399] Preparación de (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-ciclopropil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: Se preparó mediante las mismas condiciones y procedimientos que para ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético. La animación reductiva de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-ciclopropil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo con 1-Boc-3-acetidinona seguido de de-Boc en 1,25 HCl en isopropanol para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₆ClN₅O₃S: 712,4(M+H)⁺ encontrado: 712,3 (M+H)⁺.

[0400] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-ciclopropil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético etílico: Se preparó utilizando un procedimiento similar al del ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,52 (m, 4H), 5,05 (s, 1H), 4,51 - 3,68 (m, 5H), 3,55 (s, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,16 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,4 Hz, 4H), 1,16 - 1,01 (m, 4H), 0,89 (s, 9H), 0,87 - 0,78 (m, 6H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₄ClN₅O₄S; 726,3 (M+H)⁺ encontrado: 726,3(M+H)⁺.

Ejemplo 48. Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-ciclopropil-3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (46)



[0401] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-ciclopropil-3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: Se preparó utilizando el procedimiento similar como para ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 - 8,06 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,73 - 7,51 (m, 4H), 5,05 (s, 1H), 4,18 (s, 4H), 3,74 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,16 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,16 - 0,99 (m, 4H), 0,89 (s, 9H), 0,86 - 0,80 (m, 6H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₄ClN₅O₅S; 742,3 (M+H)⁺ encontrado: 742,24(M+H)⁺.

Ejemplo 49. Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-etil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (47)

[0402] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxy-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxy-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (180 mg, 0,25 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se añadió hidruro de sodio (60 % disp. en aceite, 30 mg, 0,75 mmol) y se agitó durante 20 min a 0 °C bajo

argón. Se añadió yodoetano (121 µl, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 20 min, luego a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se completó mediante análisis LCMS. Se añadió HCl 1N para ajustar el pH a 7-8, luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con LiCl al 3 % y se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0-100 % EtOAc/hexano) para dar el producto isómero principal deseado. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,31 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,41 (m, 4H), 7,37 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,35 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,19 (dq, J = 7,2, 3,6 Hz, 2H), 3,32 - 3,12 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,58 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,99 - 1,83 (m, 3H), 1,47 (s+m, 12H), 1,23 (td, J = 7,1, 0,7 Hz, 4H), 0,96 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₁H₄₉ClN₄O₅S: 745,2(M+H)⁺; encontrado: 745,2 (M+H)⁺.

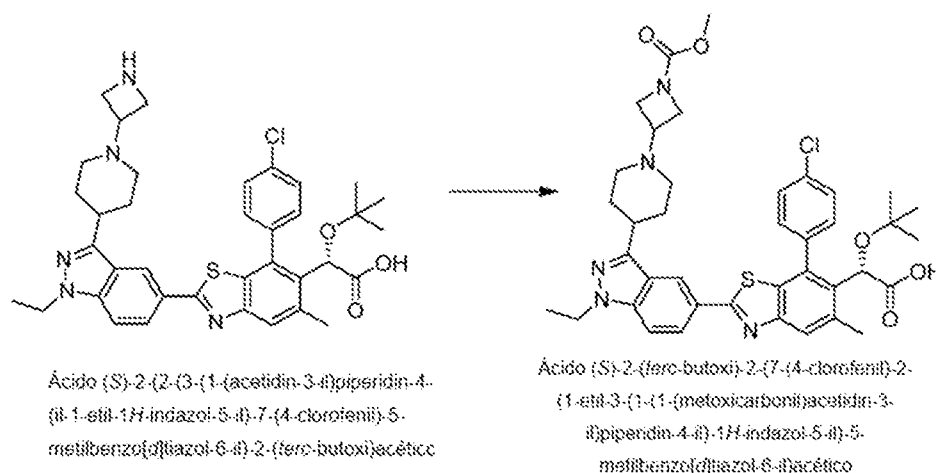
[0403] Regioisómero menor. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,30 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 4H), 5,14 (s, 1H), 4,52 - 4,04 (m, 6H), 3,30 - 3,01 (m, 1H), 2,86 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,16 (dt, J = 13,1, 5,3 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,56 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).

[0404] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-etil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (126 mg, 0,169 mmol) en 1,25 HCl en isopropanol (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se extinguió cuidadosamente con NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado. Se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₁ClN₄O₃S: 645,3 (M+H)⁺ encontrado: 645,4 (M+H)⁺.

[0405] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-etil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético: preparado utilizando un procedimiento similar al ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético. Animación reductiva del (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo con 1-Boc-3-acetidinona seguido de de-Boc en 1,25 HCl en isopropanol e hidrólisis con hidróxido de sodio al 50 % para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₂ClN₅O₃S: 672,3 (M+H)⁺ encontrado: 672,3 (M+H)⁺.

[0406] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-etil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético: A un matraz que contenía ácido (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-etil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (67 mg, 0,1 mmol) en DMF (2 mL) y EtOAc (10 mL) se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y cloruro de acetilo (200 µl, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El análisis LCMS indicó que solo se formó el producto ácido deseado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 3N a pH = 4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,24 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,72 (dd, J = 9,9, 5,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,06 (m, 5H), 3,59 (d, J = 135,5 Hz, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,28 (d, J = 22,2 Hz, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 0,93 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₄ClN₅O₄S; 714,3 (M+H)⁺ encontrado: 714,3(M+H)⁺.

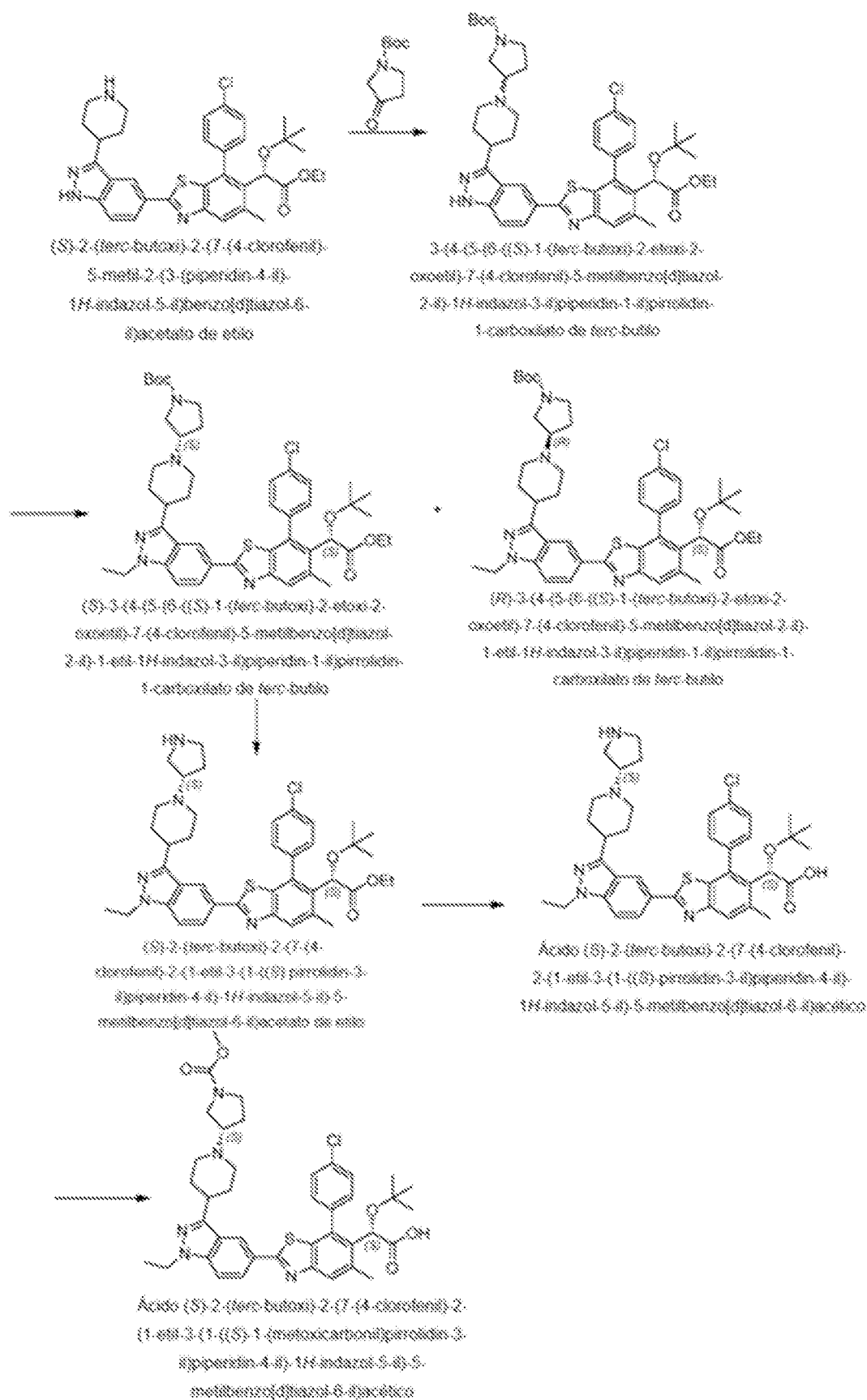
Ejemplo 50. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etil-3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (48)



[0407] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etil-3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A un matraz que contenía ácido (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-

il)piperidin-4-il)-1-etil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acético (67 mg, 0,1 mmol) en DMF (2 mL) y EtOAc (10 mL) se le añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y cloroformiato de metilo (100 µl, 1,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El análisis LCMS indicó que solo se formó el producto ácido deseado. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 3N a pH = 4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,04 - 3,92 (m, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,68 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,43 (d, J = 50,1 Hz, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (m, 3H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 5H), 1,00 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₃₉H₄₄ClN₅O₅S; 730,3 (M+H)⁺ encontrado: 730,4(M+H)⁺.

Ejemplo 51. Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etil-3-(1-((S)-1-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (49)



[0408] Preparación de 3-(4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (1,56 g, 2,53 mmol), N-Boc-3-pirrolidinona (4,68 g, 25,3 mmol), ácido acético (0,72 mL, 12,6 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (2,68 g, 12,6 mmol) en dicloroetano (50 mL) se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La mezcla se extrajo con diclorometano (2x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (120 g, oro, 0 - 20 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar el producto deseado como dos diastereoisómeros. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₃H₅₂ClN₅O₅S: 786,43 (M+H)⁺ encontrado: 786,65 (M+H)⁺.

[0409] Preparación de (S)-3-(4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-etilo-1H-indazol-3-il)piperidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y (R)-3-(4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-etilo-1H-indazol-3-il)piperidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 3-(4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1H-indazol-3-il)piperidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (995 mg, 1,27 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se añadió hidruro de sodio (60 % disp. en aceite, 152 mg, 3,80 mmol) y se agitó durante 20 min a 0 °C bajo argón. Se añadió yodoetano (610 µL, 7,59 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 3 h, luego a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se completó mediante análisis LCMS. La mezcla de reacción se neutralizó usando HCl 1 N a pH 7-8 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con LiCl al 3 %, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (80 g, oro, 50-100 % EtOAc/hexano) para dar la mezcla diastereomérica que se separó posteriormente mediante separación en columna quiral (columna AD-H de 4,6 x 100 mm, 30 % EtOH como codisolvente).

[0410] (S)-3-(4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetilo)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-etilo-1H-indazol-3-il)piperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, Tr=1,74 min, (S,S)-diastereómero: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,37 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,21 (qq, J = 7,2, 3,7 Hz, 2H), 3,84 - 2,71 (m, 9H), 2,60 (s, 3H), 2,37 - 1,95 (m, 7H), 1,83 (s, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,0 Hz, 12 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (s, 9 H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₅H₅₆ClN₅O₅S; 814,5 (M+H)⁺ encontrado: 814,3(M+H)⁺.

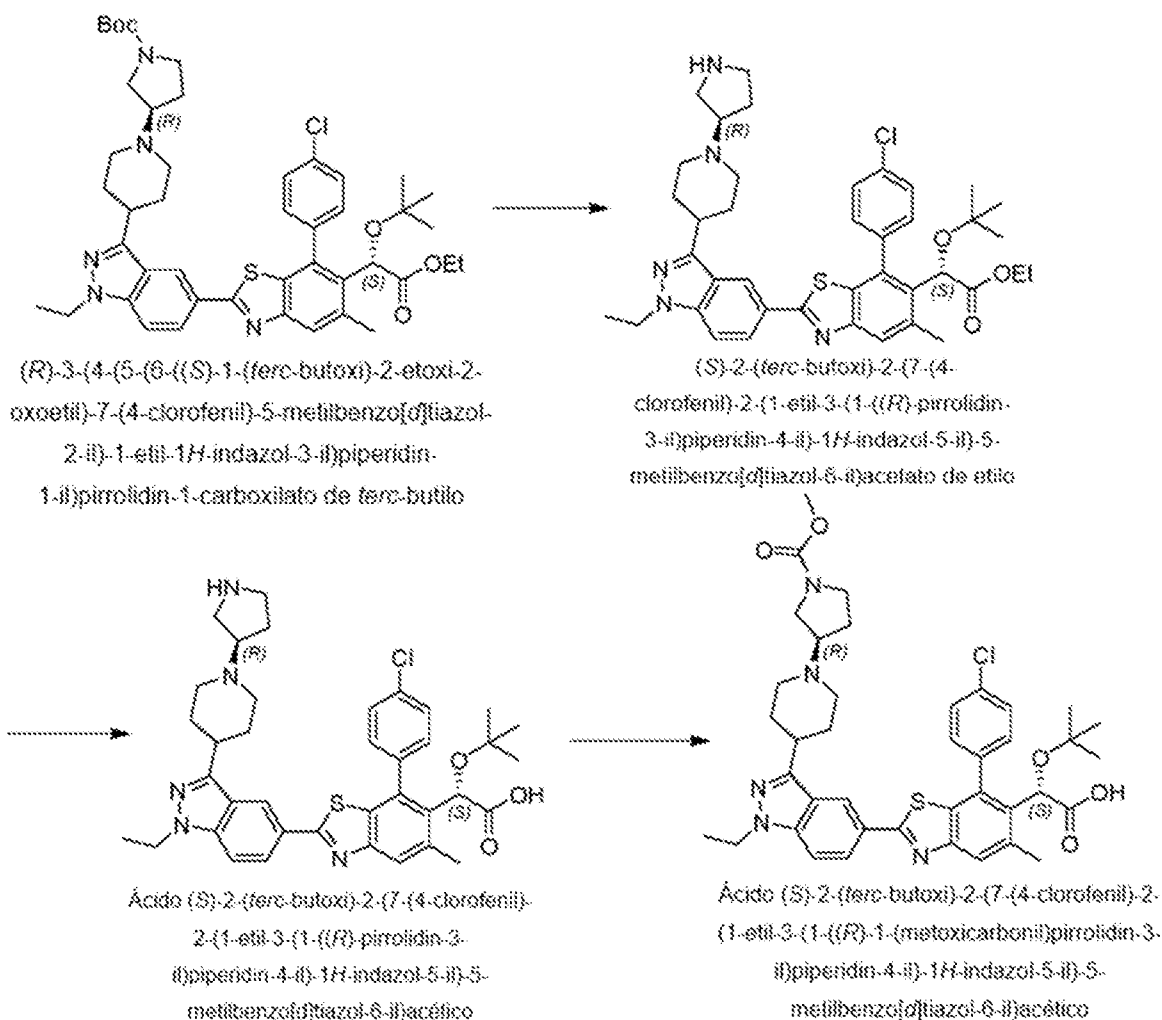
[0411] (R)-3-(4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)piperidin-1-(1-carboxilato de yl)pirrolidina, Tr=2,37 min, diastereómero (R, S): RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,37 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,21 (tq, J = 7,0, 3,5 Hz, 2H), 3,87 - 2,71 (m, 9H), 2,60 (s, 3H), 2,40 - 1,93 (m, 7H), 1,82 (s, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,48 (d, J = 5,6 Hz, 12H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₅H₅₆ClN₅O₅S; 814,5 (M+H)⁺ encontrado: 814,4(M+H)⁺.

[0412] Preparación de etilo (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etilo-3-(1-((S)-pirrolidina-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato: Una solución de (S)-3-(4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-etil-1H-indazol-3-il)piperidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (339 mg, 0,416 mmol) en 1,25 HCl en isopropanol (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío. Al residuo se le añadió diclorometano (50 mL) y luego se evaporó a sequedad nuevamente. Se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₈ClN₅O₃S: 714,4 (M+H)⁺ encontrado: 714,4 (M+H)⁺.

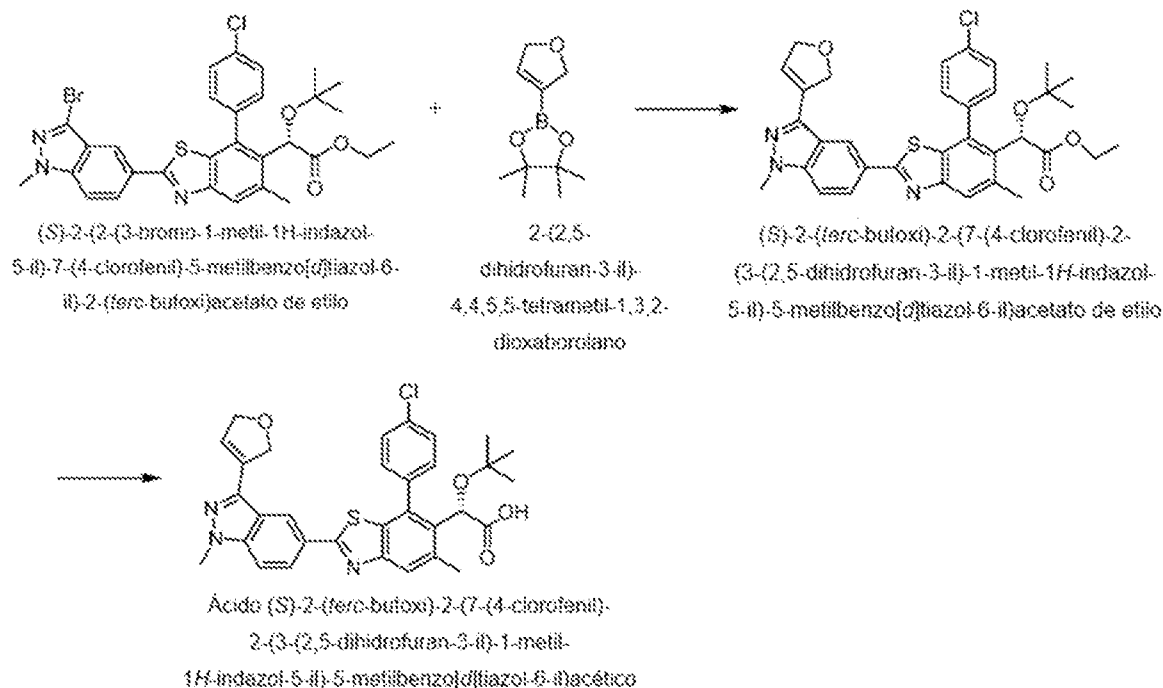
[0413] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etil-3-(1-((S)-pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A la mezcla cruda anterior (0,416 mmol) se le añadió THF (10 mL) MeOH (4 mL) e hidróxido de sodio al 50 % (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente orgánico. Se añadió tolueno y se evaporó nuevamente hasta que solo quedó la capa acuosa. Se usó tal cual para el siguiente paso. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₄ClN₅O₃S; 686,3 (M+H)⁺ encontrado: 686,4(M+H)⁺.

[0414] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etilo-3-(1-((S)-1-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A una mezcla cruda que contiene ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etil-3-(1-((S)-pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (0,416 mmol) se añadieron diclorometano (80 mL), bicarbonato de sodio saturado (40 mL) y cloroformiato de metilo (1000 µL, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 3 N a pH = 4. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con una mezcla de CH₃Cl/i-PrOH al 25 % (2x). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,71 y 8,30 (s, s, 1H), 8,10 - 8,03 - 7,84 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 10,6 Hz, 3H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 12,5, 6,9 Hz, 2H), 3,89 (br, 2H), 3,72 (d, J = 10,5 Hz, 6H), 3,50 (d, J = 32,3 Hz, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,49 - 2,14 (m, 4H), 1,52 (dt, J = 12,7, 7,2 Hz, 3H), 1,25 (br, 5H), 1,01 (s, 9H), 0,92 - 0,81 (m, 1H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₆ClN₅O₅S; 744,4 (M+H)⁺ encontrado: 744,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 52. Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etil-3-(1-((R)-1-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (50)

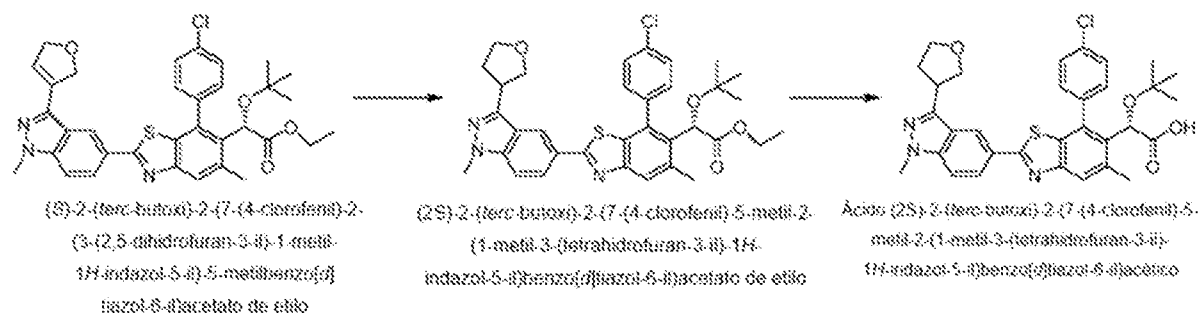


[0415] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etil-3-(1-((*R*)-1-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado utilizando procedimientos similares como para ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético. A partir de (R)-3-(4-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-etil-1*H*-indazol-3-il)piperidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, era de-Boc en HCl 1,25 en isopropanol y luego se saponificó con hidróxido de sodio al 50 % seguido de la reacción con cloroformiato de metilo. La mezcla cruda se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10µ C18, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,49 (d, J = 145,1 Hz, 1H), 8,14 - 7,65 (m, 3H), 7,65 - 7,38 (m, 4H), 5,33 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 11,4, 7,6 Hz, 2H), 3,90 (br s, 2H), 3,72 (d, J = 12,1 Hz, 5H), 3,48 (d, J = 37,2 Hz, 2H), 3,12 - 2,62 (m, 3H), 2,59 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 2,47 - 2,14 (m, 2H), 1,52 (dt, J = 11,7, 7,2 Hz, 3H), 1,25 (s, 5H), 1,01 (d, J = 2,3 Hz, 9H), 0,91 - 0,81 (m, 1H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₆ClN₅O₅S; 744,4 (M+H)⁺; encontrado: 744,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 53. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(2,5-dihidrofuran-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (51)

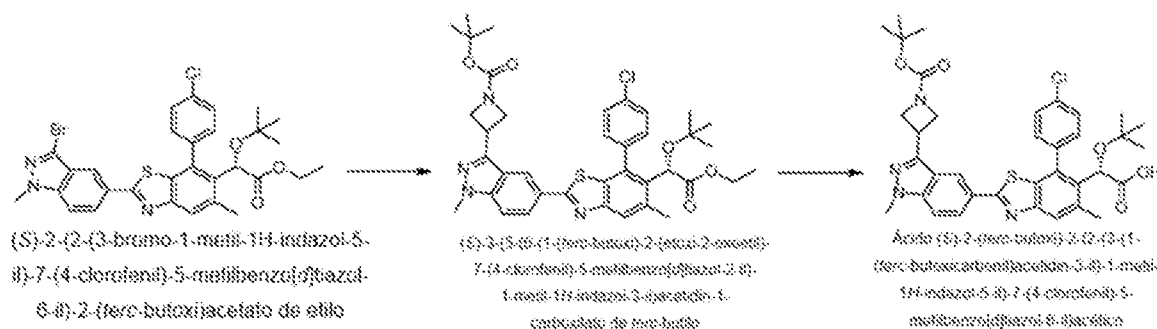
[0416] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(2,5-dihidrofuran-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (29,6 mg, 0,047 mmol), 2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (13,4 mg, 0,068 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,4 mg, 0,005 mmol) y carbonato de potasio (21,1 mg, 0,152 mmol) en un vial de microondas se purgó con gas argón durante 3 min la mezcla de y se añadió agua (0,25 mL) y dioxano (1 mL). La mezcla resultante se hizo reaccionar en un reactor de microondas durante 30 min a 110 °C. Después de diluir la mezcla de reacción con acetato de etilo y lavarla con agua (x 2), y extraer las fracciones acuosas con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por Combiflash (12 g, oro, 0 - 100 % EtOAc/Hex) para obtener 23,3 mg de producto impuro, que se purificó aún más por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10u C18, 60 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). La fracción recogida se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener el producto del título. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₃₇ClN₃O₄S: 616,20 (M+H)⁺ encontrado: 616,31 (M+H)⁺.

[0417] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(2,5-dihidrofuran-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(2,5-dihidrofuran-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (5,0 mg, 0,008 mmol) en THF (0,5 mL) y MeOH (0,5 mL) se añadió NaOH 2 N (0,15 mL) a temperatura ambiente y se mantuvo herméticamente antes de agitar la mezcla a 70 °C. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente orgánico y se acidificó con HCl 2 N. La mezcla resultante se disolvió con DMF y MeCN (total -3 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 60 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,48 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 4H), 6,67 (p, J = 2,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,06 (td, J = 4,7, 2,1 Hz, 2H), 4,86 (td, J = 4,8, 4,3, 1,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,59 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₂H₃₁ClN₃O₄S: 588,17 (M+H)⁺ encontrado: 588,27 (M+H)⁺.

Ejemplo 54. Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético (52)

[0418] Preparación de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(2,5-dihidrofuran-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo (12,0 mg, 0,019 mmol) y 5 % de rodio sobre alúmina (9,7 mg) en etanol (2 mL) se agitó en una atmósfera de H₂ durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celita y el filtrado se concentró a sequedad para obtener el producto crudo. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₇ClN₃O₄S: 618,22 (M+H)⁺ encontrado: 618,37 (M+H)⁺.

[0419] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético: A una solución del (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo crudo anterior en THF (0,5 mL) y MeOH (0,5 mL) se añadió NaOH 2 N (0,2 mL) a temperatura ambiente y se mantuvo herméticamente antes de agitar la mezcla a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente orgánico y se acidificó con HCl 2 N. La mezcla resultante se disolvió en DMF y MeCN (6 mL en total), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 60 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,41 (dos d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 0,48 H), 8,05 (t, J = 1,4 Hz, 0,52 H), 7,86 (dos, 1H), 7,67 (dos d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 3H), 7,55 (dos d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 4,05 (dos t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,01 - 3,85 (m, 3H), 2,58 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₂H₃₃ClN₃O₄S: 590,19 (M+H)⁺ encontrado: 590,29 (M+H)⁺.

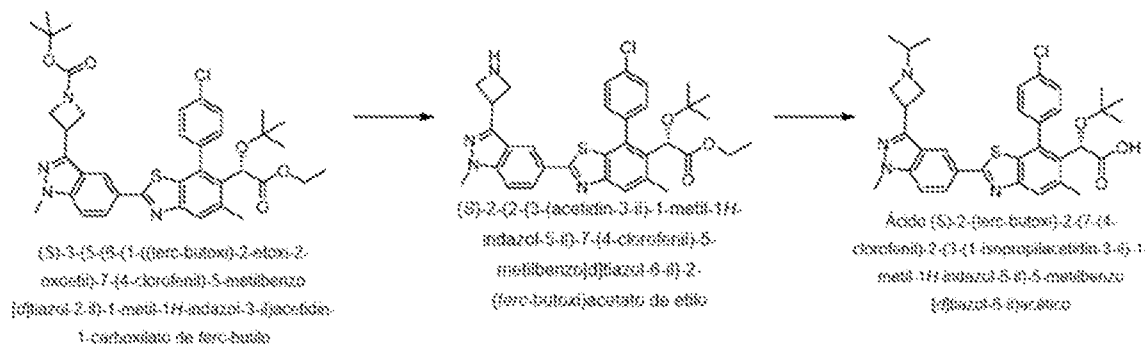
Ejemplo 55. Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético (53)

[0420] Preparación de (S)-3-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (47,1 mg, 0,047 mmol), se colocaron [1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-3-acetidinil]trifluoroborato de potasio (29,9 mg, 0,114 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (9,6 mg, 0,008 mmol) y carbonato de potasio (32,2 mg, 0,233 mmol), agua (0,3 mL) y dioxano (1,2 mL) en un vial de microondas y la mezcla resultante se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 °C durante 30 min seguido de 150 °C durante 2,5 h. La mezcla resultante se diluyó en metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 700 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₄ClN₄O₅S: 703,27 (M+H)⁺ encontrado: 703,04 (M+H)⁺.

[0421] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético: A una solución de (S)-3-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,4 mg, 0,005 mmol) en THF (0,5 mL) y MeOH (0,5 mL) se añadió NaOH 2 N (0,1 mL) a temperatura ambiente y se mantuvo herméticamente antes de la mezcla se agitó a 50 °C durante 23,5 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente orgánico y se acidificó con HCl 2 N. La mezcla resultante se disolvió con DMF y MeCN (total -3 mL), se filtró a través de

un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,41 - 8,35 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,39 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,20 (dd, J = 12,7, 5,5 Hz, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₀ClN₄O₅S: 675,24 (M+H)⁺ encontrado: 674,98 (M+H)⁺.

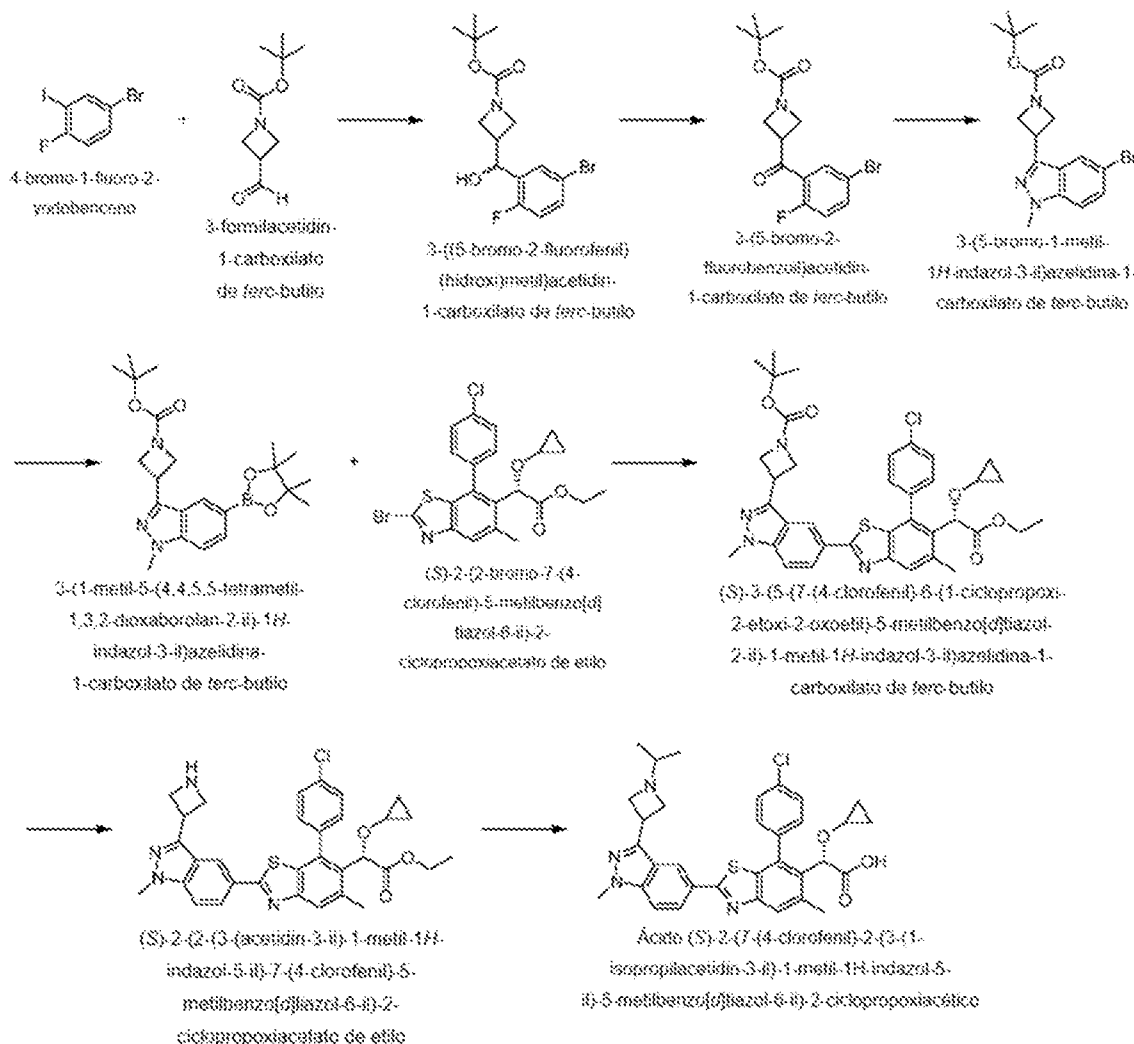
Ejemplo 56. Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-isopropilacetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (54)



[0422] Preparación de (S)-2-(2-(3-(acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo: A un matraz que contenía (S)-3-(5-(6-(1-(*terc*-butoxi)-2-etoxy-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,0 mg, 0,023 mmol) se añadió HCl 1,25 M en isopropanol (3 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se coevaporó con acetonitrilo (x 1) y se secó para obtener el producto del título crudo, que se utilizó para la siguiente reacción. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₆ClN₄O₃S: 603,22 (M+H)⁺ encontrado: 603,28 (M+H)⁺.

[0423] Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-isopropilacetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: Una solución de (S)-2-(2-(3-(acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo crudo (14,6 mg, 0,023 mmol) en acetonitrilo (2 mL) y acetona (0,5 mL) se agitó en un baño de 0 °C mientras se añadían cianoborohidruro de sodio (~30 mg, 0,477 mmol) y ácido acético (2 gotas). Se añadió a la mezcla de reacción. Después de 30 min, la mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con diclorometano (x 2). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el producto isopropilado crudo con impurezas. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₃₄ClN₄O₃S: 645,27 (M+H)⁺ encontrado: 645,32 (M+H)⁺.

[0424] El producto isopropilado crudo se disolvió en THF (0,5 mL) y se añadió MeOH (0,5 mL), NaOH 2 N (0,2 mL) a temperatura ambiente y se mantuvo herméticamente antes de la mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N (-0,22 mL) y se concentró para eliminar el disolvente orgánico. La mezcla resultante se disolvió con metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa (total 3 mL) y se purificó por Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 30 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 11,15 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,44 (hep, J = 6,7 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₄O₃S: 617,24 (M+H)⁺ encontrado: 617,29 (M+H)⁺.

Ejemplo 57. Preparación del ácido (S)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-isopropilacetidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacético (55)

[0425] Preparación de 3-((5-bromo-2-fluorofenil)(hidroxi)metil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Se utilizó una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-iodobenceno (3,196 g, 10,62 mmol) en 2-Me-THF (22 mL) se agitó en un baño de acetona y hielo seco mientras se añadía gota a gota *n*-BuLi 2,5 M en hexano (de Aldrich, 4,25 mL, 10,63 mmol). Después de 15 min, se añadió lentamente una solución de 1-Boc-3-acetidinacarboxaldehído (1,971 g, 10,64 mmol) en 2-Me-THF (4 mL). Después de 1 h, la mezcla de reacción se extinguió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl a temperatura fría y se calentó a temperatura ambiente. El producto se extrajo con acetato de etilo (~100 mL x 2) y los extractos se lavaron con agua (x 2) antes de combinarlos, secarlos (Na₂SO₄) y concentrarlos. El residuo concentrado se purificó mediante CombiFlash (120 g, oro, 0 - 40 % EtOAc/Hex) para obtener el producto del título. LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₁H₁₂BrFNO₃: 304,00 (M+H-C₄H₈)⁺; encontrado: 303,87 (M+H-C₄H₈)⁺.

[0426] Preparación de 3-(5-bromo-2-fluorobenzil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una solución de 3-((5-bromo-2-fluorofenil)(hidroxi)metil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,499 g, 6,937 mmol) en diclorometano (50 mL) se agitó a 0 °C mientras se añadía peryodinano de Dess-Martin (3,537 g, 8,339 mmol). Después de 1,5 h, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (x 1) y agua (x 1). Después de extraer las fracciones acuosas con diclorometano (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante CombiFlash (120 g, oro, 0 - 40 % EtOAc/Hex) para obtener el producto del título. LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₁H₁₀BrFNO₃: 301,98 (M+H-C₄H₈)⁺; encontrado: 301,90 (M+H-C₄H₈)⁺.

[0427] Preparación de 3-(5-bromo-1-metil-1H-indazol-3-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 3-(5-bromo-2-fluorobenzil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,586 g, 4,428 mmol), hidrato de ácido p-toluenosulfónico (59 mg, 342,62 μmol) en dioxano (16 mL) se añadió metilhidrazina (1,6 mL, 30,39 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se transfirió a un RBF y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante CombiFlash (120 g, oro, 0 - 60 % EtOAc/Hex) para obtener el producto del título. LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₂H₁₃BrN₃O₂: 310,02 (M+H-C₄H₈)⁺; encontrado: 310,01 (M+H-C₄H₈)⁺.

[0428] Preparación de 3-(1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol-3-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A un matraz que contenía 3-(5-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (604 mg, 1,649 mmol) se añadió bis(pinacolato)diboro (512,3 mg, 2,017 mmol), dicloro 1,1' bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) 5 diclorometano (144 mg, 0,176 mmol) y acetato de potasio (500,2 mg, 5,097 mmol) y el matraz resultante se purgó con gas argón. Al matraz se añadió 1,4-dioxano desgasificado (burbujeado con Ar durante 1 h, 10 mL) y la mezcla resultante se mantuvo herméticamente y se agitó a 95 °C durante 1 hora a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (80 g, oro, 25 - 45 % EtOAc/Hex) 10 utilizando hexanos - EA como eluyentes para obtener el producto del título. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₂H₃₃BN₃O₄: 414,26 (M+H)⁺; encontrado: 413,77 (M+H)⁺.

[0429] Preparación de (S)-3-(5-(7-(4-clorofenil)-6-(1-ciclopropoxi-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A un vial que contiene (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo (35 mg, 0,073 mmol), 3-(1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol-3-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (32,1 mg, 0,088 mmol), K₂CO₃ (34,0 mg, 0,246 mmol) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (9,72 mg, 0,008 mmol) en agua (0,25 mL) y 1,4-dioxano (1 mL) se purgó con Ar y luego se mantuvo herméticamente antes de calentar en un baño a 95 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (12 g, oro, 25 - 70 % EtOAc/Hex) para obtener el producto del título. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₀ClN₄O₅S: 687,24 (M+H)⁺ 20 encontrado: 687,01 (M+H)⁺.

[0430] Preparación de (S)-2-(2-(3-(acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo: A un matraz que contenía (S)-3-(5-(7-(4-clorofenil)-6-(1-ciclopropoxi-2-etoxi-2-oxoetil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (47,4 mg, 0,069 mmol) se añadió HCl 25 1,25 M en isopropanol (2 mL, 2,5 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró en un baño a 20 °C y se secó al vacío durante 30 min para obtener (S)-2-(2-(3-(acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo crudo que contenía algo de isopropanol. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₂H₃₂ClN₄O₃S: 587,19 (M+H)⁺ encontrado: 587,26 (M+H)⁺.

[0431] Preparación de ácido (S)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-isopropilacetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacético: A un matraz que contenía el (S)-2-(2-(3-(acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo crudo anterior se añadieron metanol (3 mL) y acetona (0,15 mL) y se agitó en un baño a 0 °C mientras se añadían cianoborohidruro de sodio (50 mg, 0,796 mmol) y AcOH (1 gota). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se concentraron y se secaron al vacío durante 30 min. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₃₈ClN₄O₃S: 629,24 (M+H)⁺ encontrado: 629,33 (M+H)⁺. 30

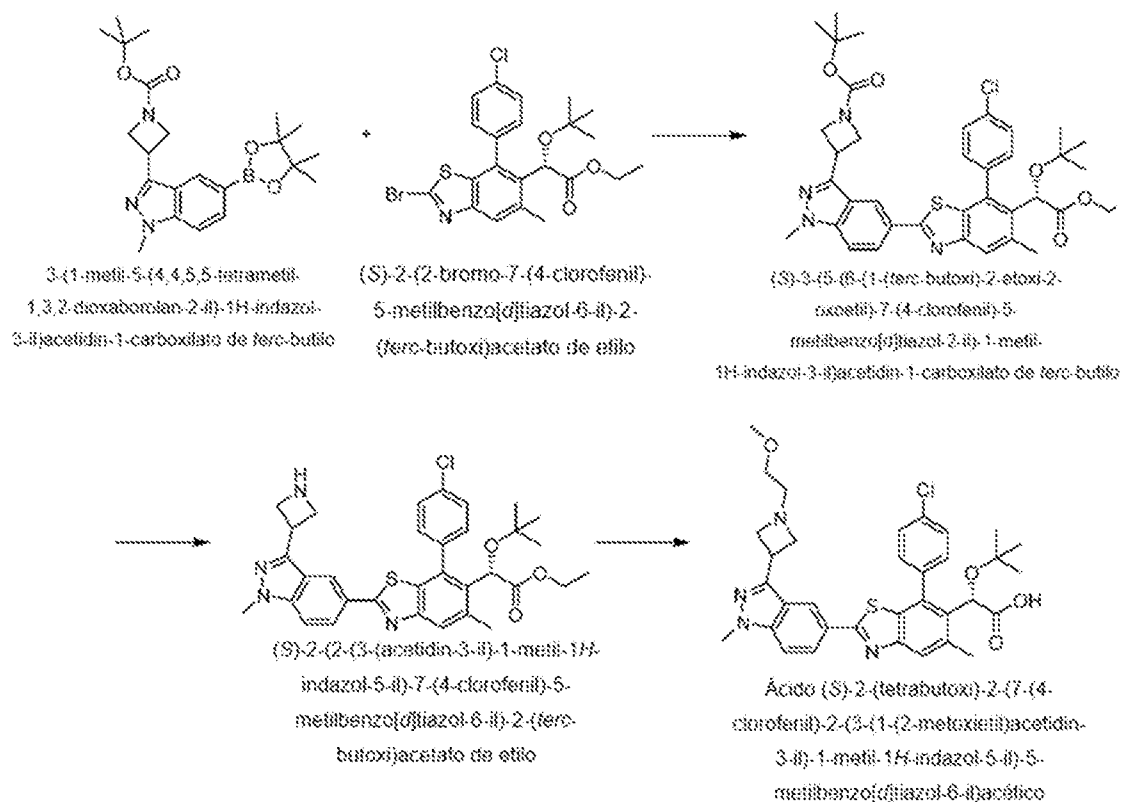
[0432] El residuo anterior se disolvió en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) antes de añadir NaOH 2 N (1 mL). La mezcla resultante se agitó en un baño precalentado a 70 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N (~1,05 mL) y se concentró hasta casi sequedad. El residuo se trituró con MeOH (~1,5 mL) y la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado resultante se purificó por Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 30 - 50 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, acetónitrilo-d₃) δ 9,08 (br, 1H), 8,32 (dt, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J = 10,4, 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 3H), 7,52 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,68 - 4,36 (m, 4H), 4,36 - 4,22 (m, 1H), 4,09 (s, 1,2 H), 4,06 (s, 1,8 H), 3,66 - 3,53 (m, 0,4 H), 3,48 (dq, J = 8,8, 6,4 Hz, 0,6 H), 3,26 (tt, J = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 2,57 - 2,47 (m, 3H), 1,28 (t, J = 6,8 Hz, 6H), 0,48 - 0,24 (m, 4H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₄ClN₄O₃S: 601,20 (M+H)⁺ encontrado: 601,31 (M+H)⁺. 40

50

55

60

65

Ejemplo 58. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(2-metoxietil)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (56)

[0433] Preparación de (S)-3-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Un vial de reacción de microondas que contiene (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (98,2 mg, 0,198 mmol), 3-(1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol-3-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (99,3 mg, 0,240 mmol), carbonato de potasio (85,2 mg, 0,616 mmol) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (23,2 mg, 0,020 mmol) en agua (0,4 mL) y 1,4-dioxano (1,6 mL) se purgó con Ar durante 5 min y luego se mantuvo herméticamente antes de calentar en un baño a 95 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (24 g, oro, 0 - 80 % EtOAc/Hex) para obtener el producto impuro. El producto impuro se purificó nuevamente mediante CombiFlash (24 g, oro, 30 - 65 % EtOAc/Hex) para obtener el producto del título. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₄ClN₄O₅S: 703,27 (M+H)⁺ encontrado: 703,03 (M+H)⁺.

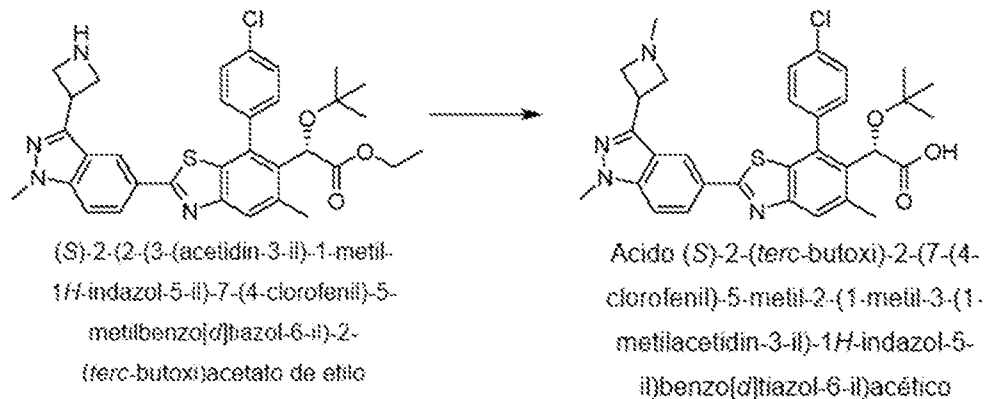
[0434] Preparación de (S)-2-(2-(3-(acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: A un matraz que contiene (S)-3-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (94,7 mg, 0,135 mmol) se añadió 1,25 M HCl en isopropanol (3,5 mL, 4,375 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío durante 5 h para obtener (S)-2-(2-(3-(acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo crudo. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₆ClN₄O₃S: 603,22 (M+H)⁺ encontrado: 603,29 (M+H)⁺.

[0435] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(2-metoxietil)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A un matraz que contenía ¼ del (S)-2-(2-(3-(acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo crudo anterior se añadieron metanol (2 mL), metoxiacetaldehído (0,1 mL, 1,357 mmol) y se agitó en un baño de 0 °C como cianoborohidruro de sodio (30 mg, 0,477 mmol) y ácido acético (1 gota). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se concentraron y se secaron al vacío durante 30 min. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₂ClN₄O₄S: 661,26 (M+H)⁺ encontrado: 661,37 (M+H)⁺.

[0436] El residuo anterior se disolvió en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) antes de añadir NaOH 2 N (1 mL). La mezcla resultante se agitó en un baño precalentado a 70 °C durante 2 h y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N (~1,05 mL) y se concentró hasta casi sequedad. El residuo se trituró con MeOH (~1,5 mL) y la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado resultante se purificó por Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 30 - 50 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, acetónitrilo-d₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,19-

8,11 (m, 1H), 7,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,75 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,35 (br, 1H), 4,07 (dos s, 3H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,36 (dos s, 3H), 2,58 (dos, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₄O₄S: 633,23 (M+H)⁺ encontrado: 633,32 (M+H)⁺.

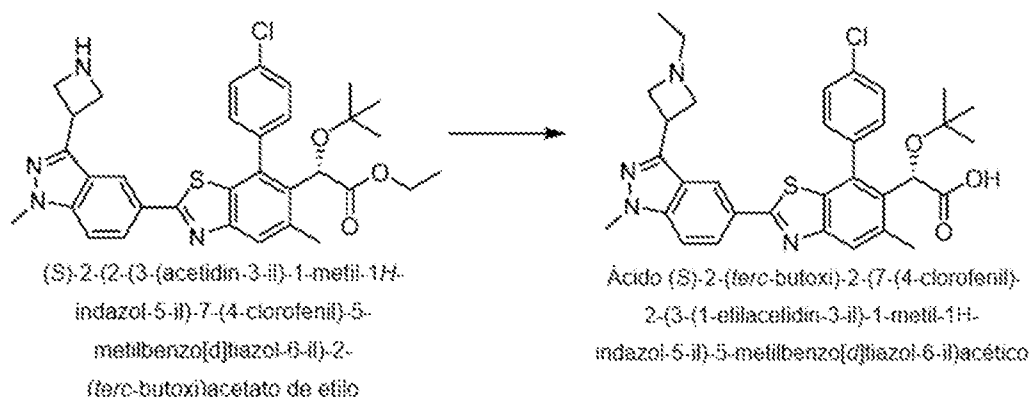
Ejemplo 59. Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-metilacetidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (57)



[0437] Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-metilacetidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: A un matraz que contenía 1/8 del (S)-2-(2-(3-(acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo crudo anterior se añadieron metanol (1 mL), formaldehído al 37 % (0,1 mL, 1,343 mmol) y se agitó en un baño de 0 °C como cianoborohidruro de sodio (30 mg, 0,477 mmol) y ácido acético (1 gota). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se concentraron y se secaron al vacío durante 30 min. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₄O₃S: 617,24 (M+H)⁺ encontrado: 617,33 (M+H)⁺.

[0438] El residuo anterior se disolvió en THF (1 mL) y se añadió MeOH (1 mL) antes de NaOH 2 N (1 mL). La mezcla resultante se agitó en un baño precalentado a 70 °C durante 2 h y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N (~1,05 mL) y se concentró hasta casi sequedad. El residuo se trituró con MeOH (~1,5 mL) y la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado resultante se purificó por Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 30 - 60 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,30 - 8,24 (m, 1H), 8,13 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 2,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 4H), 5,27 (s, 1H), 4,87 - 4,44 (m, 3H), 4,16 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₂H₃₄ClN₄O₃S: 589,20 (M+H)⁺ encontrado: 589,29 (M+H)⁺.

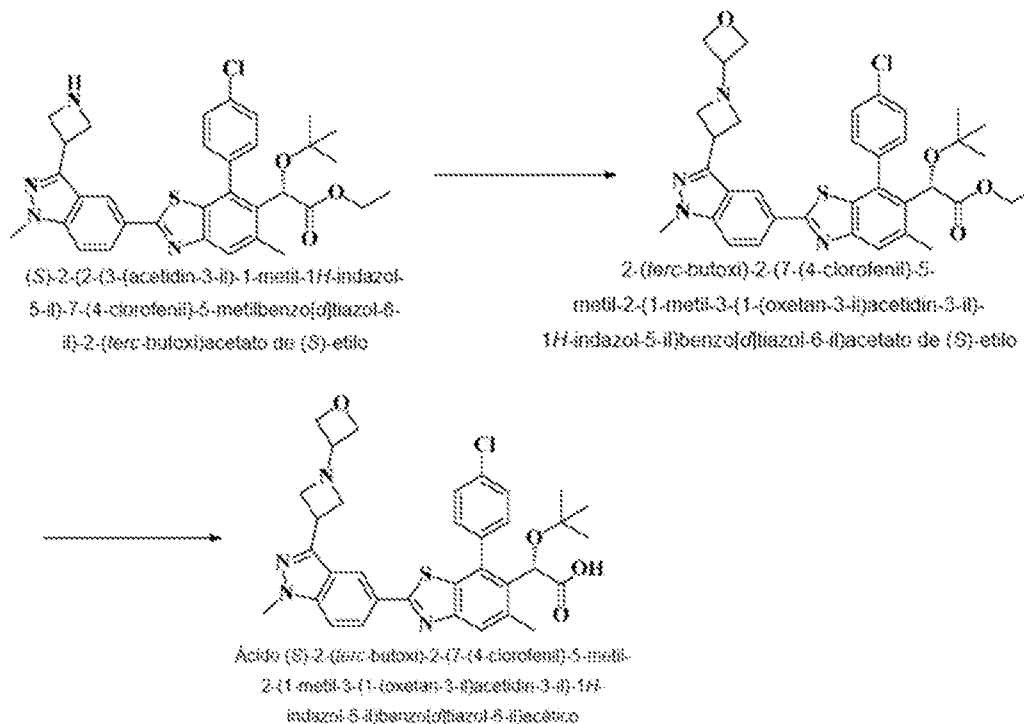
Ejemplo 60. Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-etilacetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (58)



[0439] Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-etilacetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A un matraz que contenía 1/8 del (S)-2-(2-(3-(acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo crudo anterior se añadieron metanol (1 mL), acetaldehído (0,015 mL, 0,267 mmol) y se agitó en un baño de 0 °C como cianoborohidruro de sodio (30 mg, 0,477 mmol) y ácido acético (1 gota). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se concentraron y se secaron al vacío durante 30 min. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₀ClN₄O₃S: 631,25 (M+H)⁺ encontrado: 631,29 (M+H)⁺.

[0440] El residuo anterior se disolvió en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) antes de NaOH 2 N (1 mL) se añadió. La mezcla resultante se agitó en un baño precalentado a 70 °C durante 2 h y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N (~1,05 mL) y se concentró hasta casi sequedad. El residuo se trituró con MeOH (~1,5 mL) y la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado resultante se purificó por Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 30 - 60 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, acetronitrilo-d₃) δ 8,27 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 4H), 5,27 (s, 1H), 4,65 (m, 3H), 4,36 - 4,21 (m, 1H), 4,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,57 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₆ClN₄O₃S: 603,22 (M+H)⁺ encontrado: 603,33 (M+H)⁺.

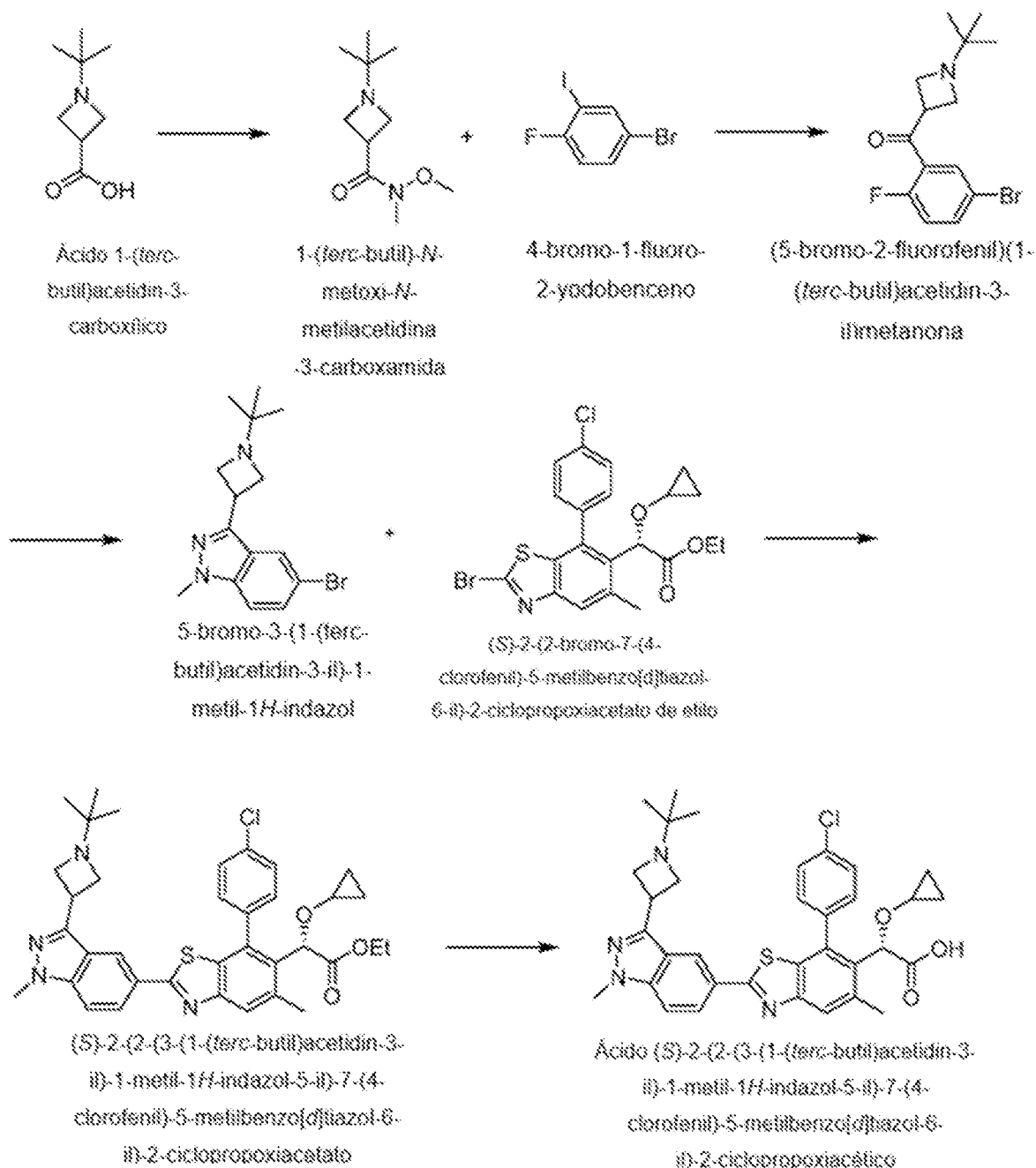
Ejemplo 61. Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)acetidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (59)



[0441] Preparación de 2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)acetidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se disolvió (S)-2-(2-(3-(acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo (0,010 g, 0,015 mmol) en MeOH (1 mL). Se añadió oxetan-3-ona (0,01 µg, 0,15 mmol) a la mezcla de reacción. Se añadieron NaBH₃CN (0,01 g, 0,15 mmol) y una gota de ácido acético a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Después de la concentración, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

[0442] Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)acetidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de una manera similar al ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)acetidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo en lugar de 2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,31 - 8,10 (m, 1H), 7,88 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,52 (m, 5H), 5,29 (s, 1H), 5,05 - 4,36 (m, 4H), 4,17 - 4,04 (m, 4H), 3,02 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 0,8 Hz, 4H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 62. Preparación del ácido (S)-2-(2-(3-(1-(*terc*-butil)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacético (60)



[0443] Preparación de 1-(*tert*-butil)-*N*-metoxi-*N*-metilacetidin-3-carboxamida: Se disolvió ácido 1-(*tert*-butil)acetidin-3-carboxílico (0,50 g, 3,18 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (5 mL) y luego se trató con carbonildiimidazol (0,618 g, 3,82) y diisopropiletilamina (1,2 mL, 7,0 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se añadió el clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (0,213 g, 3,50 mmol) se añadió. La reacción continuó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se suspendió en éter etílico y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo nuevamente con éter etílico (6x), se combinó la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto deseado con contaminación de imidazol. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,63 (s, 3H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,46 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

[0444] Preparación de (5-bromo-2-fluorofenil)(1-(*tert*-butil)acetidin-3-il)metanona: Se agitó una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-yodobenceno (1,50 g, 4,99 mmol) en 2-Me THF (12 mL) en un baño de hielo seco-acetona mientras se añadía gota a gota *n*-BuLi 1,6 M en hex (3,4 mL, 5,49 mmol) durante 2 min. Después de 20 min, se añadió lentamente una solución de 1-(*tert*-butil)-*N*-metoxi-*N*-metilacetidin-3-carboxamida (333 mg, 1,66 mmol) en 2-Me-THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. La LCMS y la TLC muestran el producto deseado. La reacción se extinguió con salmuera, se extrajo con acetato de etilo (2x), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante

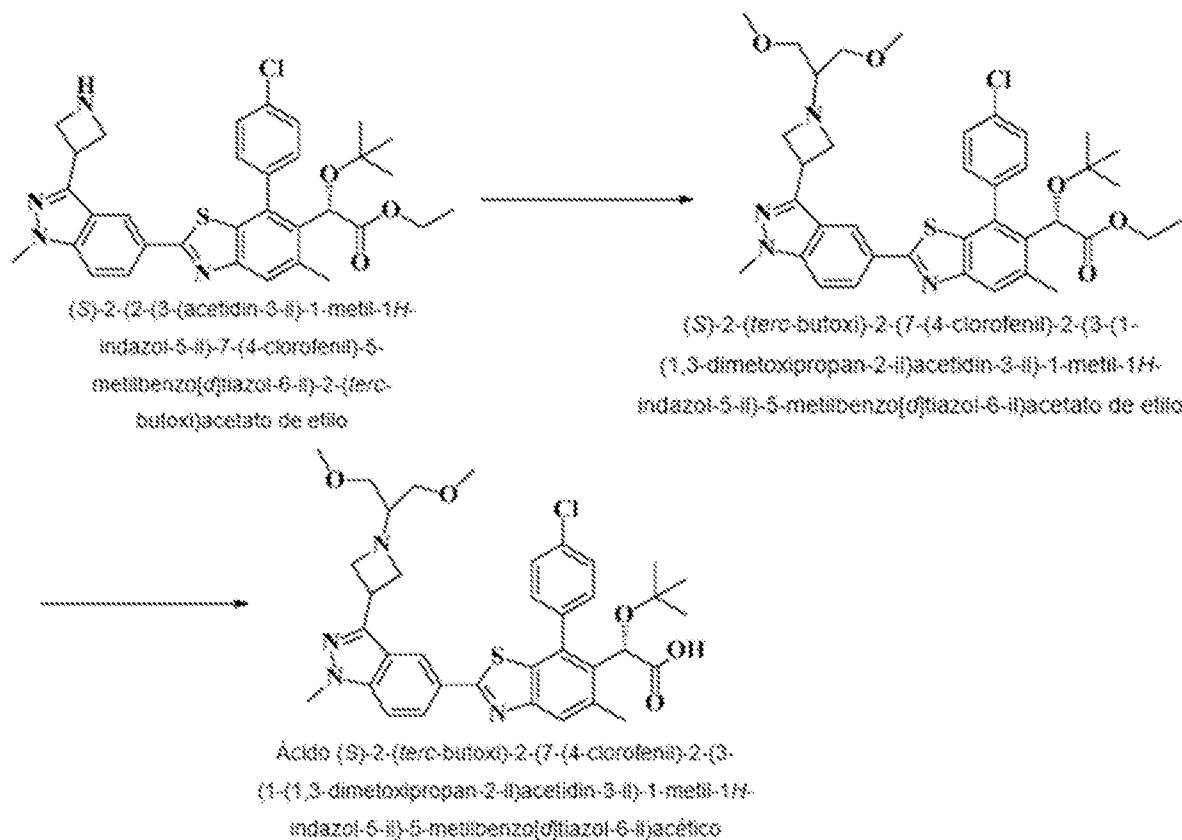
CombiFlash (40 g de oro, 0-8 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar un aceite amarillo. LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₄H₁₈BrFNO: 314,1 (M+H)⁺ encontrado: 314,0 (M+H)⁺.

[0445] Preparación de 5-bromo-3-(1-(*terc*-butil)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol: A una solución de (5-bromo-2-fluorofenil)(1-(*terc*-butil)acetidin-3-il)metanona (279 mg, 0,889 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (13 mg, 0,075 mmol) en dioxano (3,3 mL) se añadió metilhidrazina (0,32 mL, 6,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (24 g de oro, 0 - 10 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar una película blanquecina. LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₈H₂₁BrN₃: 322,1 (M+H)⁺ encontrado: 322,1 (M+H)⁺.

[0446] Preparación de (S)-2-(2-(3-(1-(*terc*-butil)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL con 5-bromo-3-(1-(*terc*-butil)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol (52 mg, 0,161 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (47 mg, 0,210 mmol), PdCl₂(Amphos)₂ (11 mg, 0,016 mmol) y propionato de potasio (812 mg, 0,726 mmol) y se lavó con nitrógeno. Se añadió dioxano desgasificado (1,0 mL) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, luego se enfrió a ~50 °C.

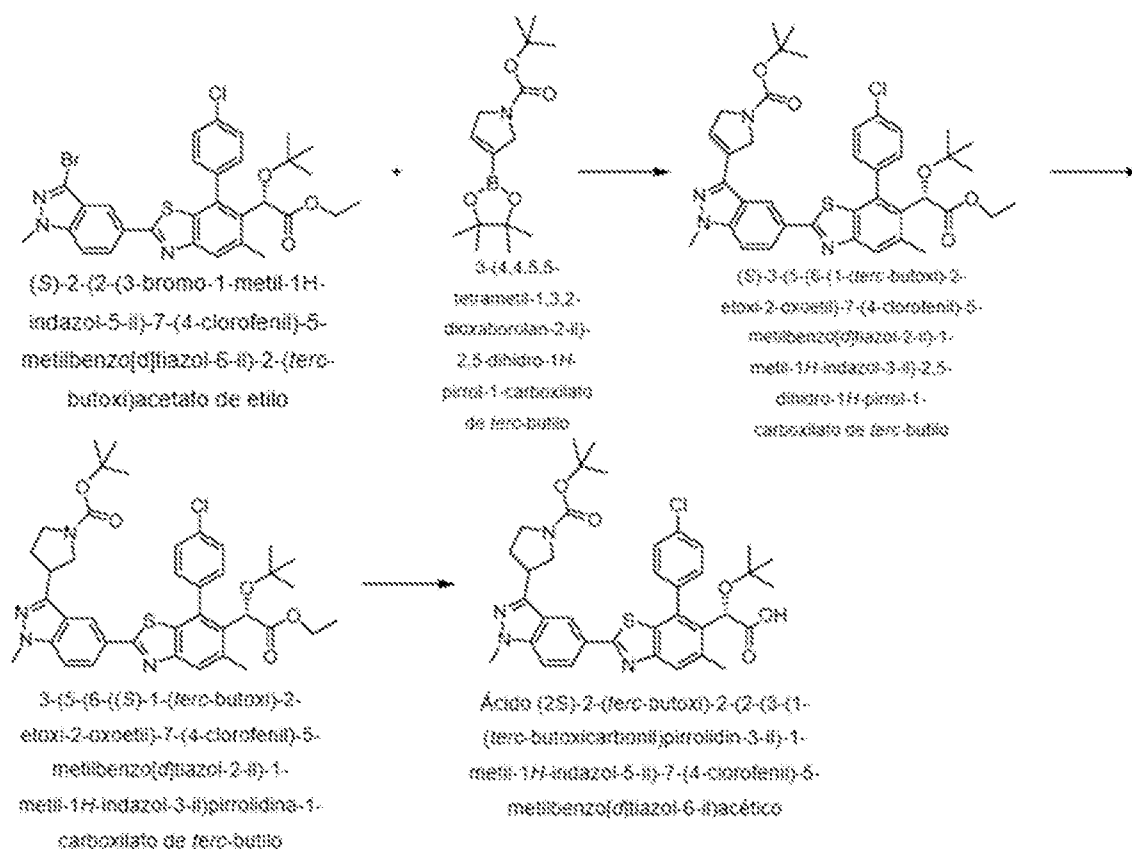
[0447] A la mezcla de reacción anterior, se añadieron carbonato de potasio 2 M (0,40 mL, 0,806 mmol) y (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo (25 mg, 0,052 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la LCMS mostró la masa de producto deseada. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMF (1,8 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se liofilizó durante la noche para dar un polvo amarillo. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₀ClN₄O₃S: 643,2 (M+H)⁺ encontrado: 643,3 (M+H)⁺.

[0448] Preparación de (S)-2-(2-(3-(1-(*terc*-butil)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacético: Una solución de (S)-2-(2-(3-(1-(*terc*-butil)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo (5,2 mg, 0,008 mmol), hidróxido de sodio (5 M, 16 µL, 0,08 mmol) en MeOH (0,2 mL) y THF (1,0 mL) se calentó a 45 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMF (1,5 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se liofilizó para dar un polvo blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,40 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,48 (m, 4H), 5,17 (s, 1H), 4,75 - 4,55 (m, 2H), 4,50 - 4,38 (m, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,45 - 1,36 (m, 9H), 0,44 - 0,25 (m, 4H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₄O₃S (M+H)⁺: 615,2; encontrado: 615,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 63. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético (61)

[0449] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: En un matraz de fondo redondo de 50 mL, 2-(2-(3-(acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,010 g, 0,015 mmol) se disolvió en MeOH (1 mL). 1,3-Dimetoxipropan-2-ona (0,018 g, 0,15 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. NaBH₃CN (0,01 g, 0,15 mmol) y una gota de ácido acético se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Después de la concentración, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

[0450] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético: preparado de una manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza (S)-etil 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1,3-dimetoxipropan-2-il)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acetato en lugar de (S)-etilo 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,55 (m, 5H), 5,29 (s, 1H), 4,62 (d, J = 23,4 Hz, 4H), 4,08 (s, 3H), 3,65 (s, 5H), 3,36 (d, J = 1,1 Hz, 6H), 3,01 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 64. Ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (62)

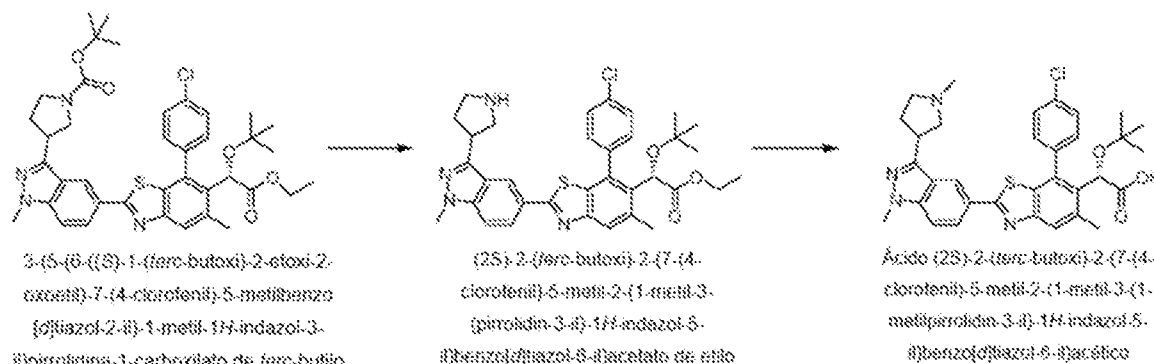
[0451] Preparación de (S)-3-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2,5-dihidro-1*H* pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (203,7 mg, 0,325 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato (155,9 mg, 0,528 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (38,6 mg, 0,033 mmol), carbonato de potasio (135,3 mg, 0,979 mmol), agua (1 mL) y dioxano (4 mL) se colocaron en un vial de microondas y la mezcla resultante se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 °C durante 30 min. Después de que la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 2), y las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por Combiflash (40 g, Oro, 0 - 80 % EtOAc/Hex) para obtener el producto del título. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₄ClN₄O₅S: 715,27 (M+H)⁺ encontrado: 715,06 (M+H)⁺.

[0452] Preparación de 3-(5-(6-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de (S)-3-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-2,5-dihidro-1*H* pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (213,8 mg, 0,299 mmol) y 5 % de rodio sobre alúmina (43,7 mg) en etanol (10 mL) se agitó en una atmósfera de H₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celita y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo y el 5 % de rodio sobre alúmina (103 mg) en etanol (10 mL) se agitaron nuevamente bajo atmósfera de H₂ durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celita y el filtrado se concentró a sequedad para obtener el producto del título crudo, que se utilizó para la siguiente reacción. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₆ClN₄O₅S: 717,29 (M+H)⁺ encontrado: 717,08 (M+H)⁺.

[0453] Preparación de ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A una solución de 3-(5-(6-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo crudo (10,2 mg, 0,014 mmol) en THF (0,5 mL) y MeOH (0,5 mL) se añadió NaOH 2 N (0,2 mL) a temperatura ambiente y se mantuvo herméticamente antes de agitar la mezcla a 50 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente orgánico y se acidificó con HCl 2 N. La mezcla resultante se disolvió con DMF y MeCN (total ~3 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 60 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,39 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,72 - 3,48 (m,

3H), 3,43 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,40 (s, 1H), 2,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 1,50 - 1,41 (m, 9H), 0,99 (s, 9H). LCMS ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₂ClN₄O₅S: 689,26 (M+H)⁺ encontrado: 689,02 (M+H)⁺.

Ejemplo 65. Preparación del ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (63)

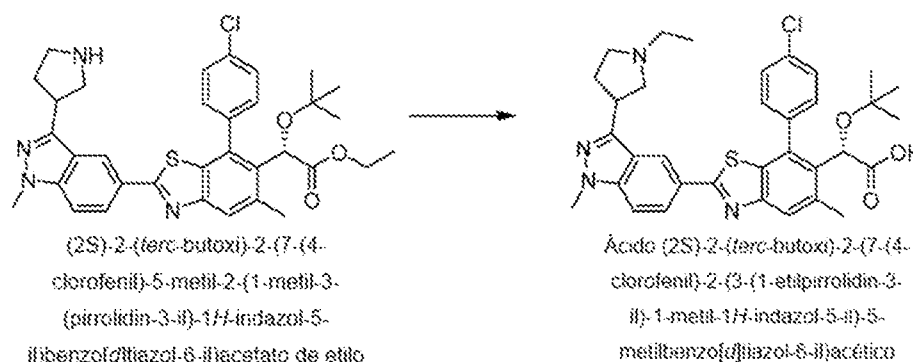


[0454] Preparación de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A un matraz que contenía 3-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de etilo crudo (202,6 mg, 0,282 mmol) se añadió HCl 1,25 M en isopropanol (15 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó para obtener el producto del título crudo, que se utilizó para la siguiente reacción. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₄O₃S: 617,24 (M+H)⁺ encontrado: 617,39 (M+H)⁺.

[0455] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: Una solución de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo crudo (30,5 mg, 0,047 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agitó en un baño de 0 °C como formaldehído al 37 % (0,1 mL, 1,343 mmol) y cianoborohidruro de sodio (~30 mg, 0,477 mmol) se añadieron. A la mezcla de reacción se añadieron 2 gotas de ácido acético. Después de 1 h, la mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con diclorometano (x 2). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener el producto metilado crudo con impurezas. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₀ClN₄O₃S: 631,25 (M+H)⁺; encontrado: 631,40 (M+H)⁺.

[0456] El producto metilado crudo se disolvió en THF (0,5 mL) y se añadió MeOH (0,5 mL), NaOH 2 N (0,2 mL) a temperatura ambiente y se mantuvo herméticamente antes de agitar la mezcla a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente orgánico y se acidificó con HCl 2 N. La mezcla resultante se disolvió con DMF y MeCN (3 mL en total), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 60 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar una mezcla de dos diastereómeros de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 10,28 (s, 0,5H), 9,29 - 9,02 (m, 0,5H), 8,37 y 8,31 (dos, 1H), 8,19 - 8,05 (m, 1H), 7,84 y 7,82 (dos, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,25 (q, J = 6,2 Hz, 0,5H), 4,14 (m, 1H), 4,01 y 4,00 (dos, 3H), 3,97 (m, 0,5H), 3,93 - 3,74 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,99 y 2,97 (dos, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,58 y 2,57 (dos, 3H), 2,45 - 2,23 (m, 1H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₆ClN₄O₃S: 590,19 (M+H)⁺ encontrado: 603,32 (M+H)⁺.

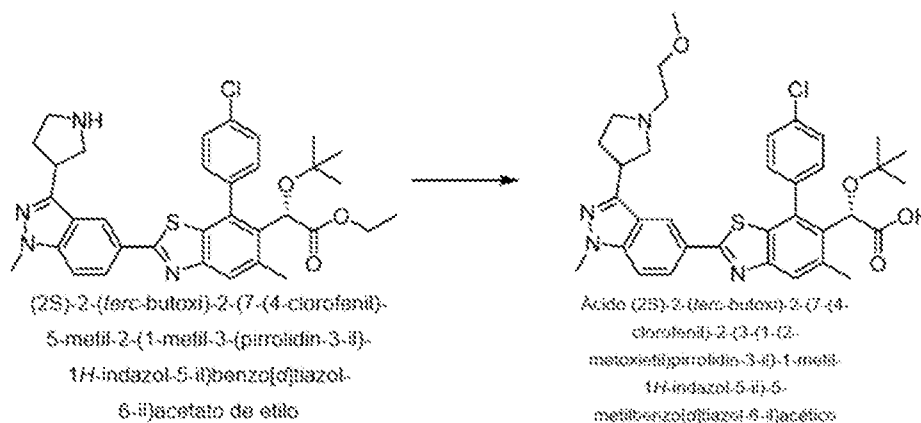
Ejemplo 66. Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-etilpirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (64)



[0457] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-etilpirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: Una solución de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo crudo (30,1 mg, 0,046 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agitó en un baño de 0 °C mientras se añadían acetaldehído (0,05 mL, 0,89 mmol) y cianoborohidruro de sodio (~30 mg, 0,477 mmol). A la mezcla de reacción se añadieron ~ 2 gotas de ácido acético. Después de 15 min, la mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con diclorometano (x 2). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener un producto etilado crudo con impurezas. LCMS ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₂ClN₄O₃S: 645,27 (M+H)⁺ encontrado: 645,42 (M+H)⁺.

[0458] El producto etilado crudo se disolvió en THF (0,5 mL) y se añadió MeOH (0,5 mL), NaOH 2 N (0,2 mL) a temperatura ambiente y se mantuvo herméticamente antes de agitar la mezcla a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N (-0,25 mL) y se concentró para eliminar el disolvente orgánico. La mezcla resultante se disolvió con metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa (3 mL en total) y se purificó mediante Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 30 - 70 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar una mezcla ~2:3 de dos diastereoisómeros de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-etilpirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,38 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 8,16 (dt, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,50 - 4,05 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,05 - 3,45 (m, 1H), 3,58 - 3,13 (m, 5H), 2,70 - 2,55 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,45 - 2,25 (m, 1H), 1,35 (td, J = 7,3, 1,7 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₄O₃S: 590,19 (M+H)⁺ encontrado: 617,33 (M+H)⁺.

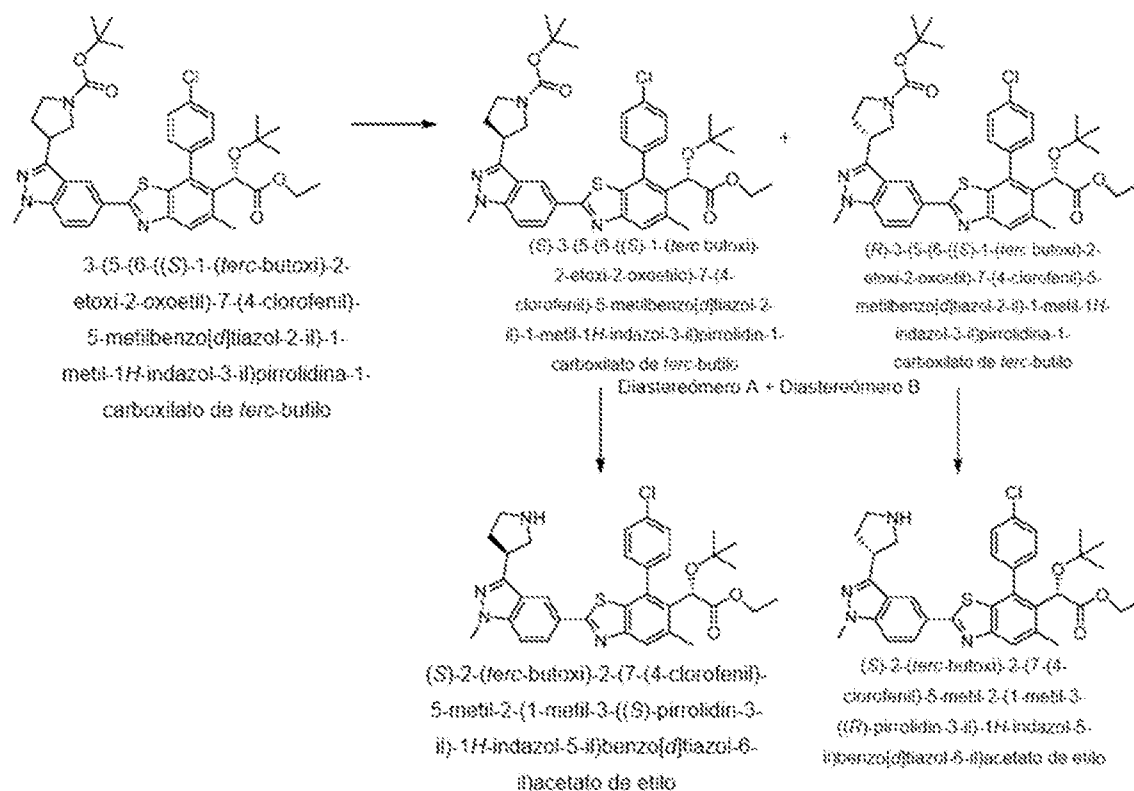
Ejemplo 67. Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (65)



[0459] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: Se agitó una solución de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo crudo (30,7 mg, 0,049 mmol) en acetonitrilo (2 mL) en un baño a 0 °C mientras se añadían 2-metoxiacetaldehído (55 mg, 0,742 mmol) y cianoborohidruro de sodio (~30 mg, 0,477 mmol). A la mezcla de reacción se añadieron ~ 2 gotas de ácido acético. Después de 25 min, la mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con diclorometano (x 2). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener un producto metoxietilado crudo con impurezas. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₄ClN₄O₄S: 675,28 (M+H)⁺ encontrado: 675,47 (M+H)⁺.

[0460] El producto crudo metoxietilado se disolvió en THF (0,5 mL) y se añadió MeOH (0,5 mL), NaOH 2 N (0,2 mL) a temperatura ambiente y se mantuvo herméticamente antes de agitar la mezcla a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acético (4~5 gotas) y se concentró para eliminar el disolvente orgánico. La mezcla resultante se disolvió con metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa (3 mL en total) y se purificó por Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 30 - 70 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar una mezcla ~2:3 de dos diastereómeros de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 9,18 (s, 0,6 H), 8,64 (s, 0,4 H), 8,36 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 8,14 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,31 - 3,96 (m, 2H), 4,02 (dos, 3H), 3,93 - 3,77 (m, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 2H), 3,65 - 3,54 (s, 1H), 3,53 - 3,43 (m, 3H), 3,40 (dos, 3H), 3,34 (m, 1H), 2,58 (dos, 3H), 2,48 - 2,19 (m, 1H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₀ClN₄O₄S: 647,25 (M+H)⁺ encontrado: 647,35 (M+H)⁺.

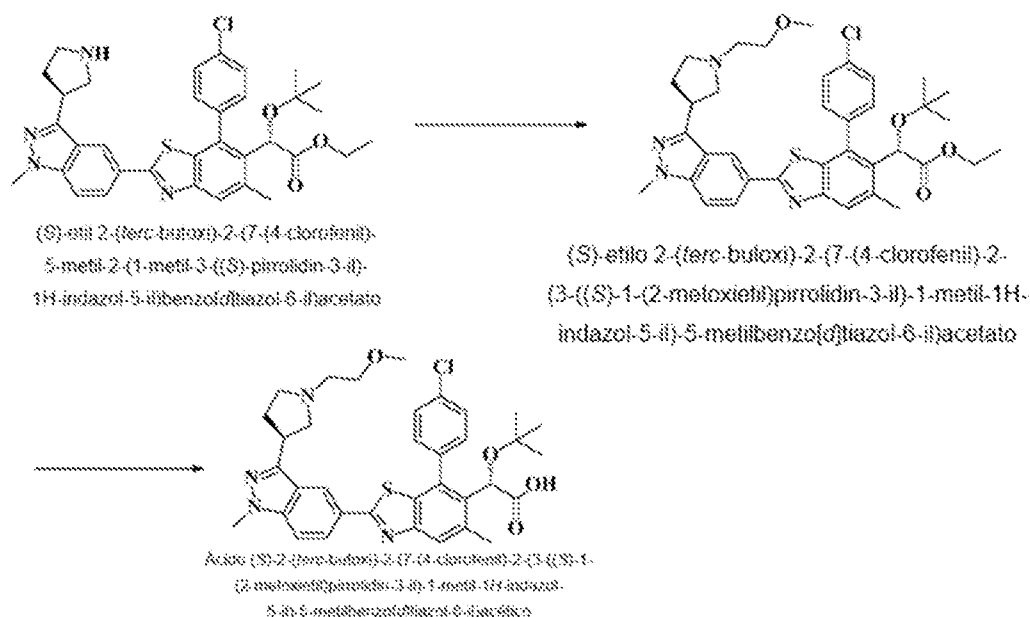
Ejemplo 68. Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((S)-pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo (66) y 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((R)-pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo (67)



[0461] Resolución de (S)-3-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y (R)-3-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: El 3-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (908,7 mg, 1,270 mmol) se purificó mediante Combiflash (120 g, oro, 20 - 50 % EtOAc/Hex) para obtener 760,1 mg (83 %) de 3-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo purificado. El 3-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato (200 mg) se separó mediante purificación por HPLC quiral (Chiralpak ID, 150 x 4,6 mm, 5 micrones; eluyente: heptano/iPA (70/30), velocidad de flujo = 1 mL/min durante 15 min) para obtener el diastereómero A (Tr = 6,87 min) y el diastereómero B (Tr = 9,12 min). La estereoquímica se asignó arbitrariamente. Diastereómero A asignado como (S)-3-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y (S)-3-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo diastereómero B asignado como (R)-3-(5-(6-((S)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. Diastereómero A: LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₆ClN₄O₅S: 717,29 (M+H)⁺ encontrado: 717,10 (M+H)⁺. Diastereómero B: LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₆ClN₄O₅S: 717,29 (M+H)⁺ encontrado: 717,10 (M+H)⁺.

[0462] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((S)-pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo y 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((R)-pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: Por separado, el diastereómero A (92,0 mg, 0,128 mmol) y el diastereómero B (87,8 mg, 0,122 mmol) se disolvieron cada uno en ácido clorhídrico 1,25 M en isopropanol. (6,5 mL y 6,0 mL, respectivamente) y se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. Las mezclas de reacción se concentraron por separado para obtener los productos crudos que se usaron sin purificación adicional. La estereoquímica se asignó arbitrariamente. El diastereómero A se asignó como (S)-etilo 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((S)-pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato y el diastereómero B se asignó como 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((R)-pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo, respectivamente. Diastereómero A: LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₄O₃S: 617,24 (M+H)⁺ encontrado: 617,37 (M+H)⁺. Diastereómero B: LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₄O₃S: 617,24 (M+H)⁺ encontrado: 617,38 (M+H)⁺.

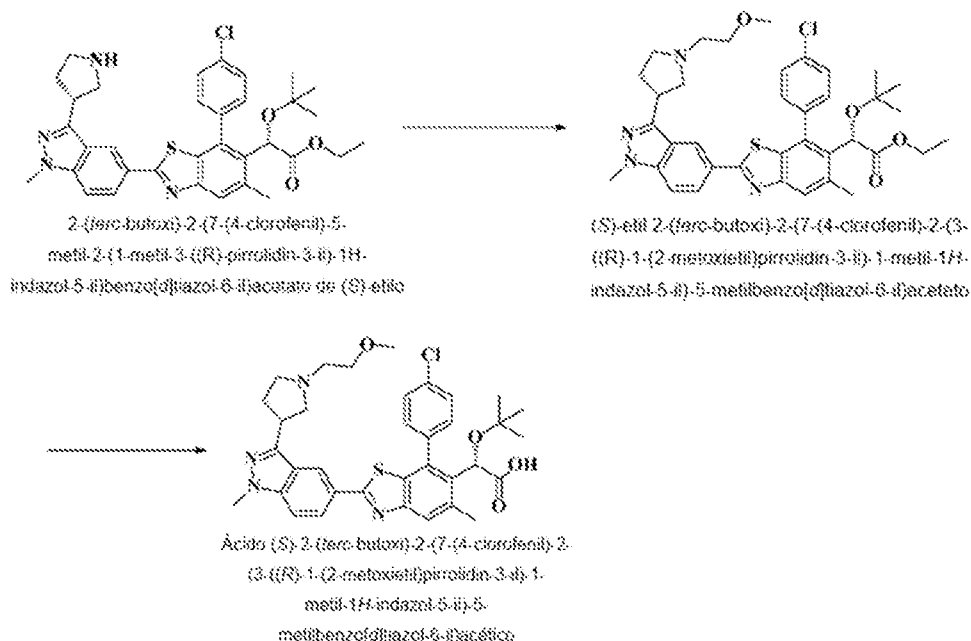
Ejemplo 69. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (68)



[0463] Preparación de 2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: preparado de una manera similar a 2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (2S)-etilo excepto que se utiliza 2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((S)-pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo y 2-metoxiacetaldehído en lugar de 2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (2S)-etilo y oxetan-3-ona.

[0464] Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((S)-1-(2-(S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo en lugar de 2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,39 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,39 - 4,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,96 - 3,79 (m, 1H), 3,72 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,43 - 3,35 (m, 3H), 3,34 (s, 1H), 2,59 (s, 4H), 2,37 (s, 1H), 1,00 (s, 9H).

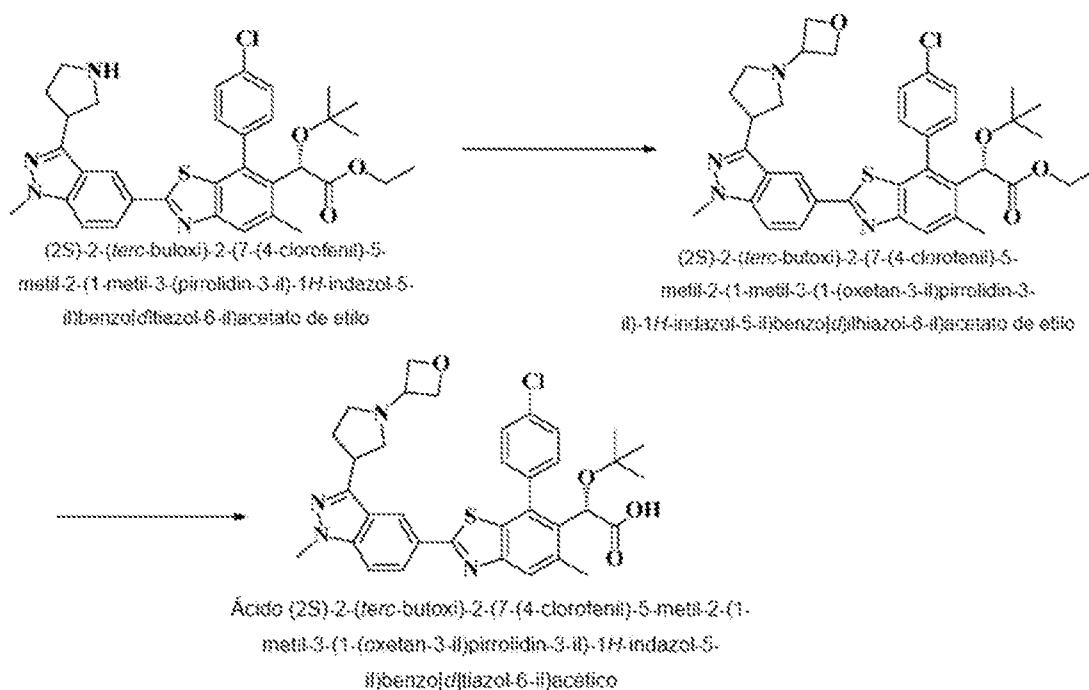
Ejemplo 70. Preparación de ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((R)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (69)



[0465] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((*R*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo: preparado de una manera similar a (2*S*)-etilo 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato excepto que se utiliza (*S*)-etilo 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((*R*)-pirrolidina-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato y 2-metoxiacetaldehído en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (2*S*)-etilo y oxetan-3-ona.

[0466] Preparación de ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((*R*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar al ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((*R*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,38 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 - 7,52 (m, 5H), 5,28 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78 - 3,65 (m, 4H), 3,63 - 3,23 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,34 (d, *J* = 19,2 Hz, 2H), 1,00 (s, 9H).

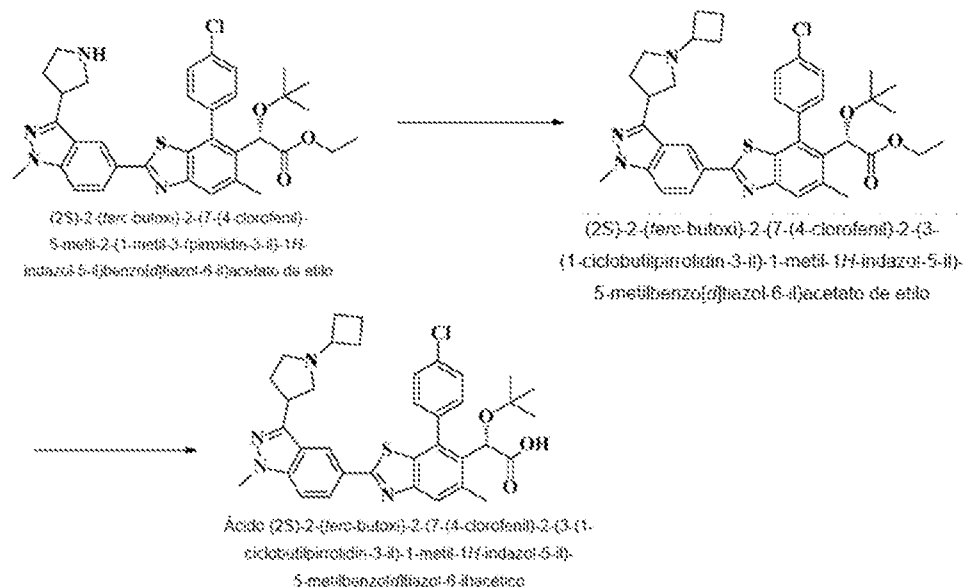
Ejemplo 71. Preparación del ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (70)



[0467] Preparación de (2*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se disolvió (2*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (0,010 g, 0,015 mmol) en MeOH (1 mL). Se añadió oxetan-3-ona (0,01 g, 0,15 mmol) a la mezcla de reacción. Se añadieron NaBH₃CN (0,01 g, 0,15 mmol) y una gota de ácido acético a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Después de la concentración, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

[0468] Preparación de ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de una manera similar al ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (2*S*)-etilo en lugar de (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,42 (s, 1H), 8,18 (dt, *J* = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 - 7,50 (m, 5H), 5,29 (s, 1H), 5,01 - 4,82 (m, 2H), 4,76 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,05 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 3,25 (m, 5H), 2,68 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,39 (dt, *J* = 14,1, 7,3 Hz, 1H), 1,39 - 1,11 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

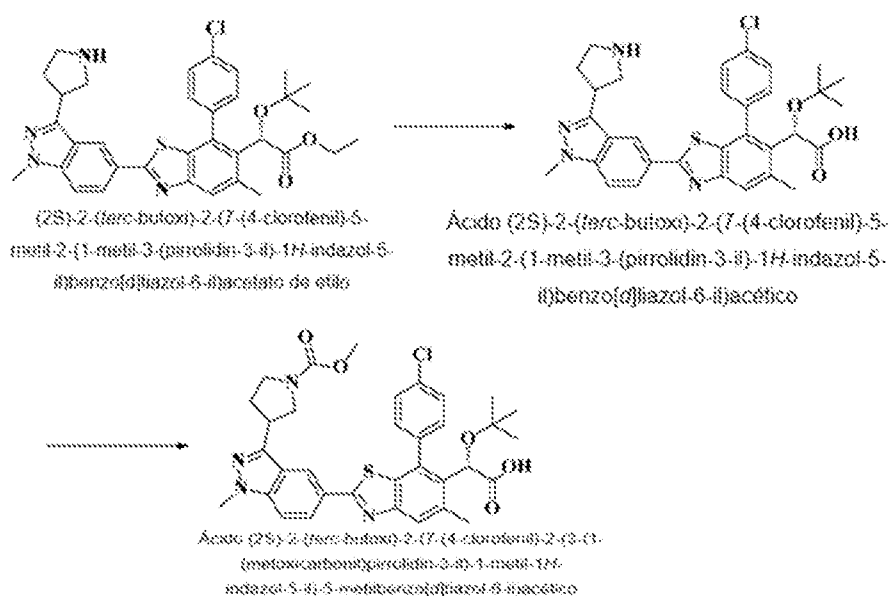
Ejemplo 72. Preparación de ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (71)



[0469] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (2S)-etilo: preparado de una manera similar a 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (2S)-etilo excepto que se utiliza ciclobutanona en lugar de oxetan-3-ona.

[0470] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (2S)-etilo en lugar de (S)-etilo 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,40 (dd, J = 11,8, 1,6 Hz, 1H), 8,18 (ddt, J = 8,9, 4,0, 1,6 Hz, 1H), 7,98 - 7,78 (m, 1H), 7,73 - 7,52 (m, 5H), 5,29 (s, 1H), 4,28 - 4,07 (m, 1H), 4,05 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 3,91 (p, J = 9,4, 8,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,56 - 3,33 (m, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 2,91 (m, 5H), 2,59 (s, 3H), 2,34 (dq, J = 8,1, 4,5, 3,2 Hz, 5H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 73. Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (72)

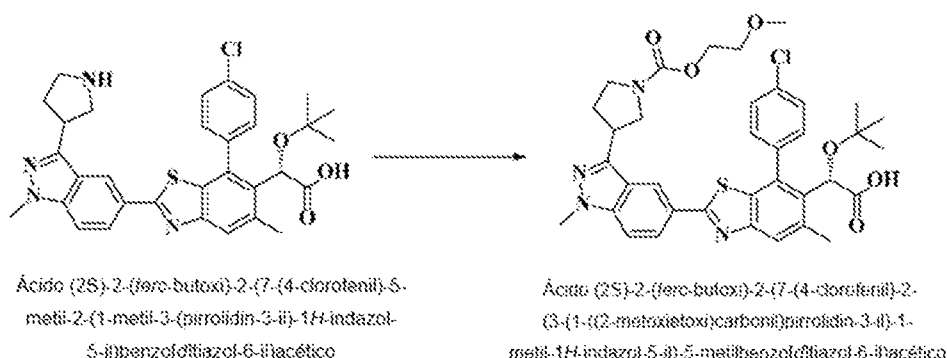


[0471] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético Preparado de manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza (2S)-etilo 2-(*tert*-

butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il) (1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo.

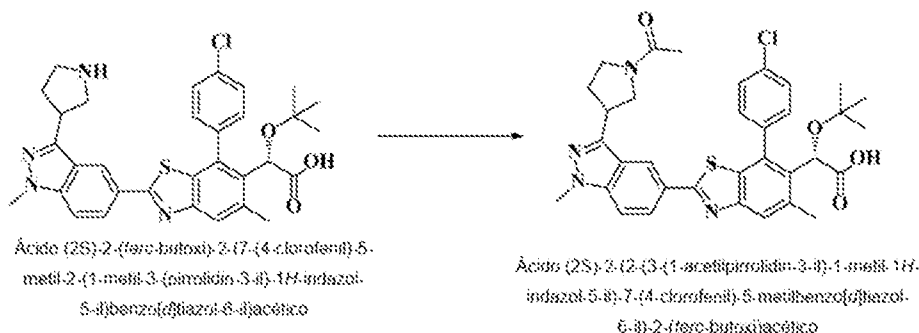
[0472] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se disolvió ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (0,02 g, 0,034 mmol) en THF (0,5 mL). Se añadió NaOH 2 N (0,5 mL) a la mezcla de reacción seguido de cloroformiato de metilo (0,004 g, 0,037 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,93 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,42 (m, 4H), 5,29 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 3,65 (s, 4H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,48 (dt, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,41 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,33 - 2,11 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 74. Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(2-metoxietoxi)carbonil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (73)



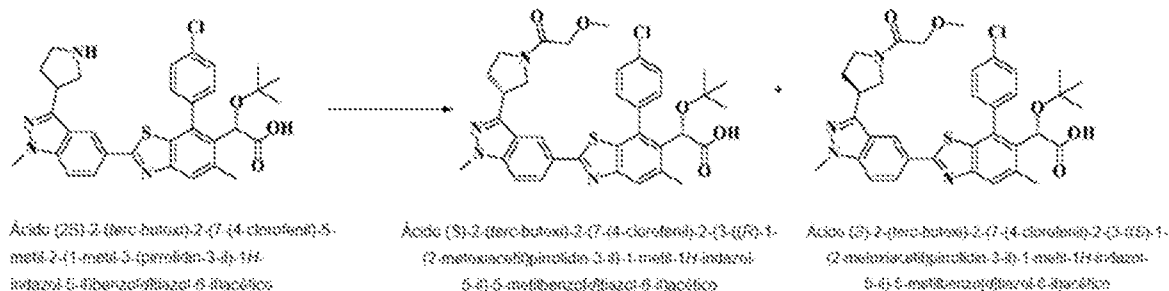
[0473] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(2-metoxietoxi)carbonil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-(metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar al ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza carbonocloruro de 2-metoxietilo en lugar de cloroformiato de metilo. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,37 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,50 (m, 5H), 5,29 (s, 1H), 4,27 - 4,07 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,99 - 3,79 (m, 2H), 3,76 - 3,43 (m, 5H), 3,37 - 3,22 (m, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,59 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,42 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 75. Preparación de ácido (2S)-2-(2-(3-(1-acetilpirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (74)

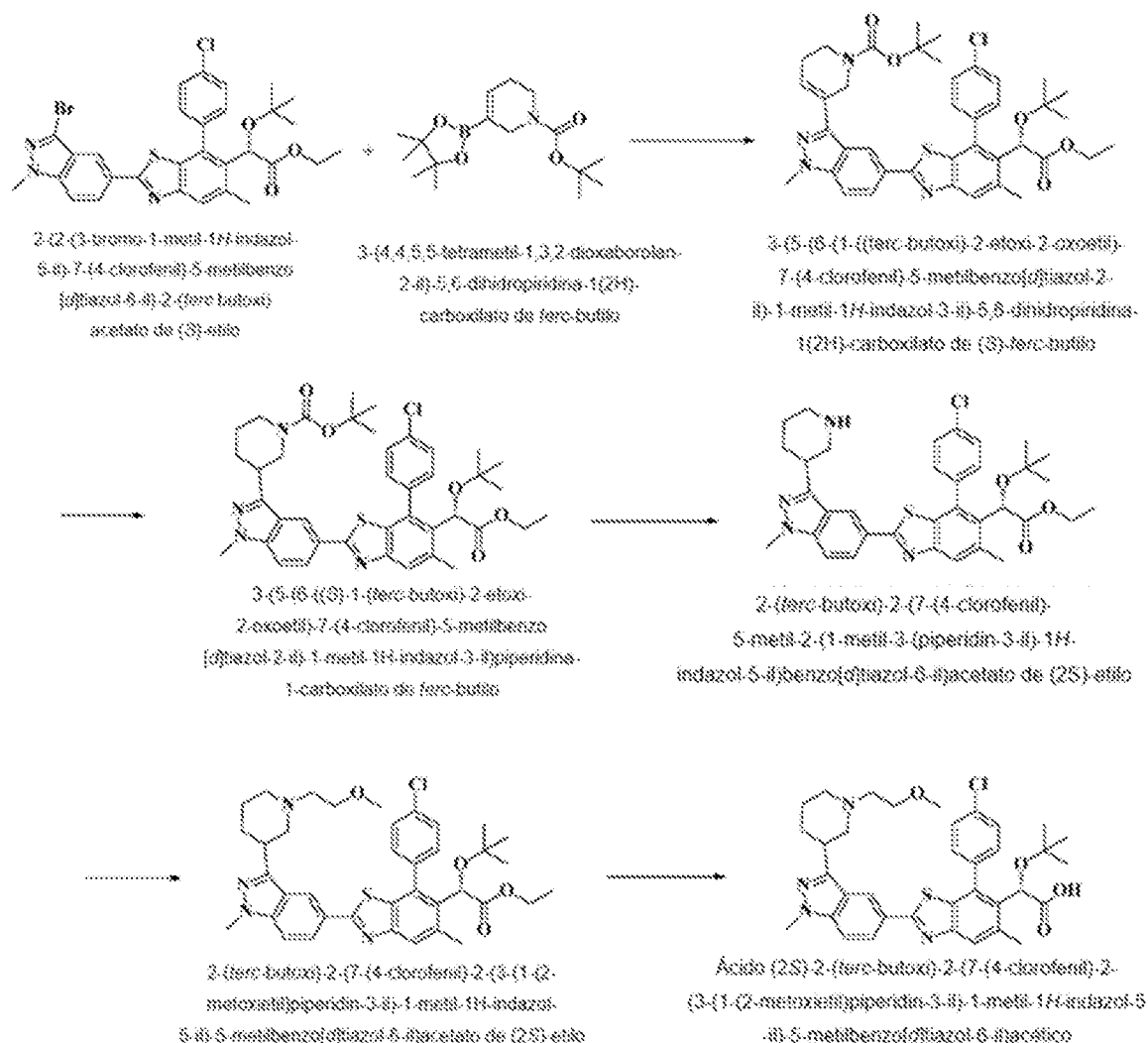


[0474] Preparación de ácido (2S)-2-(2-(3-(1-acetilpirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético: preparado de una manera similar al ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza cloruro de acetilo en lugar de cloroformiato de metilo. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,53 - 8,28 (m, 1H), 8,23 - 8,00 (m, 1H), 7,92 - 7,79 (m, 1H), 7,72 - 7,47 (m, 5H), 5,39 - 5,22 (m, 1H), 3,99 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 3,94 - 3,43 (m, 4H), 2,71 - 2,52 (m, 2,53-2,19 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 3H), 1,13-0,87 (m, 9H).

Ejemplo 76 y 77. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((R)-1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (75) y (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((S)-1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (76)



[0475] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((S)-1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético y ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((S)-1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar a ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético excepto utilizando cloruro de 2-metoxiacetilo en lugar de cloroformiato de metilo. Estos dos diastereoisómeros fueron separados por HPLX prep. Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((*R*)-1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: RMN ^1H (400 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ 8,51 - 8,28 (m, 1H), 8,22 - 7,98 (m, 1H), 7,98 - 7,80 (m, 1H), 7,71 - 7,47 (m, 5H), 5,28 (s, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 2H), 4,03 - 3,95 (m, 4H), 3,96 - 3,46 (m, 5H), 3,45 - 3,27 (m, 3H), 2,72 - 2,52 (m, 3H), 2,47 - 2,09 (m, 2H), 0,99 (d, J = 0,9 Hz, 9H). Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((S)-1-(2-metoxiacetil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: RMN ^1H (400 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ 8,47 - 8,25 (m, 1H), 8,17 - 8,00 (m, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,46 (m, 6H), 5,28 (s, 1H), 4,22 - 4,04 (m, 2H), 4,03 - 3,93 (m, 4H), 3,78 - 3,57 (m, 2H), 3,54 (dt, J = 17,6, 8,8 Hz, 1H), 3,48 - 3,29 (m, 3H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,51 - 2,15 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 1,1 Hz, 9H).

Ejemplo 78. Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (77)

[0476] Preparación de 3-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 mL con 2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (*S*)-etilo (200 mg, 0,32 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato (148 mg, 0,48 mmol), Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 0,032 mmol), K₂CO₃ (132 mg, 0,96 mmol) en dioxano (16 mL) y agua (4 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con HCl 1 N y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano EtOAc para obtener el producto deseado.

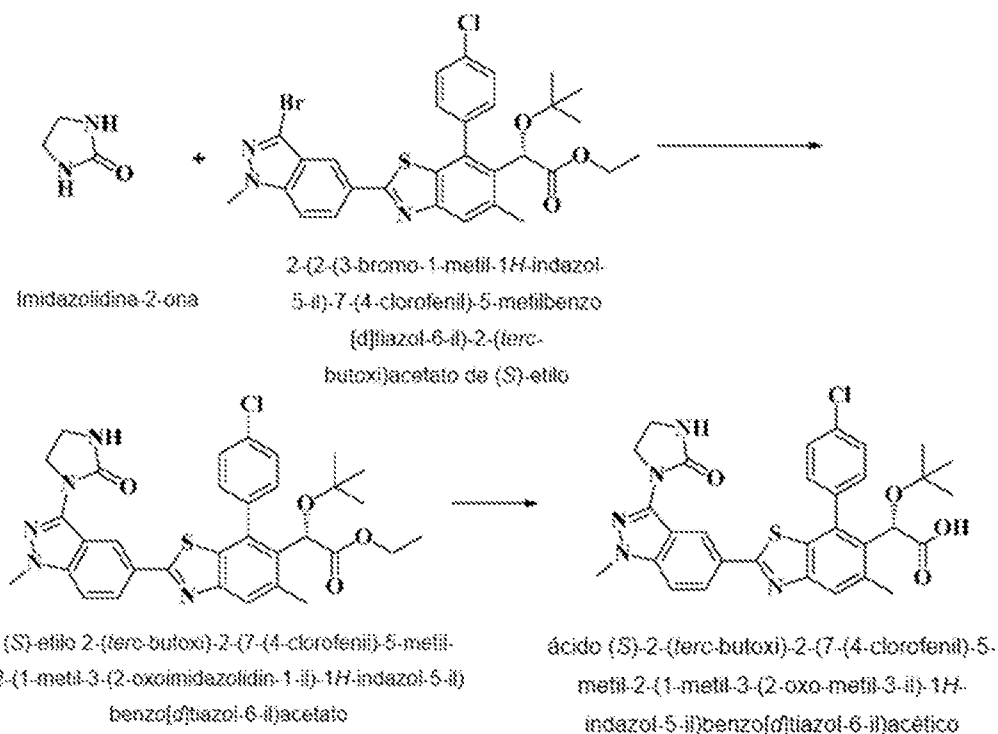
[0477] Preparación de 3-(5-(6-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Se cargó un matraz con 5 % p/p de Rh/Al₂O₃ (93 mg, 0,045 mmol), 3-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (220 mg) y EtOH (absoluto, 10 mL). La reacción se evacuó (vacío) y se relleno desde un globo de H₂, luego se agitó vigorosamente a 23 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna de 40 g) usando hexano - acetato de etilo como eluyentes para dar el producto deseado.

[0478] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (2*S*)-etilo: 3-(5-(6-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,30 mmol) se disolvió en HCl 1,25 M en 2-propanol (15 mL) a un matraz de fondo redondo de 50 mL. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, se obtuvo la sal de HCl del producto deseado.

[0479] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (2*S*)-etilo: En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se disolvió 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (2*S*)-etilo (0,010 g, 0,016 mmol) en MeOH (1 mL). Se añadió 2-metoxiacetaldehído (0,012 g, 0,16 mmol) a la mezcla de reacción. Se añadieron NaBH₃CN (0,01 g, 0,15 mmol) y una gota de ácido acético a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Después de la concentración, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

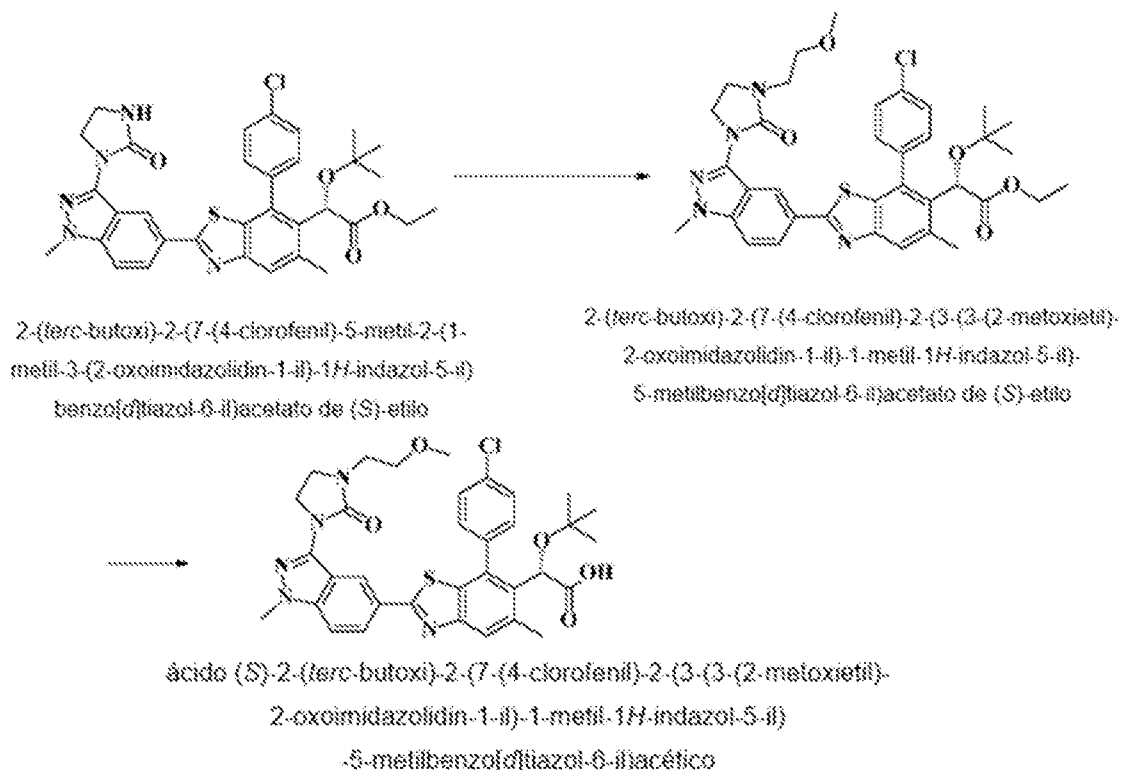
[0480] Preparación de ácido (2*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(2-(metoxietil)piperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (2*S*)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,43 (dd, J = 6,5, 1,5 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 7,94 - 7,75 (m, 1H), 7,78 - 7,48 (m, 5H), 5,28 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,92 - 3,52 (m, 6H), 3,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,65 - 2,48 (m, 3H), 2,15 (d, J = 56,1 Hz, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 0,99 (d, J = 1,7 Hz, 9H).

Ejemplo 79. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (78)



[0481] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: En un vial para microondas de 5 mL, 2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,025 g, 0,29 mmol), imidazolidin-2-ona (0,10 g, 0,15 mmol), CuI (0,015 g, 0,079 mmol) y N,N-dimetil ciclohexano (0,01 g, 0,079 mmol) en dioxano (1 mL) se calentó a 100 °C a PM durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con HCl 1N y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano EtOAc para obtener 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo.

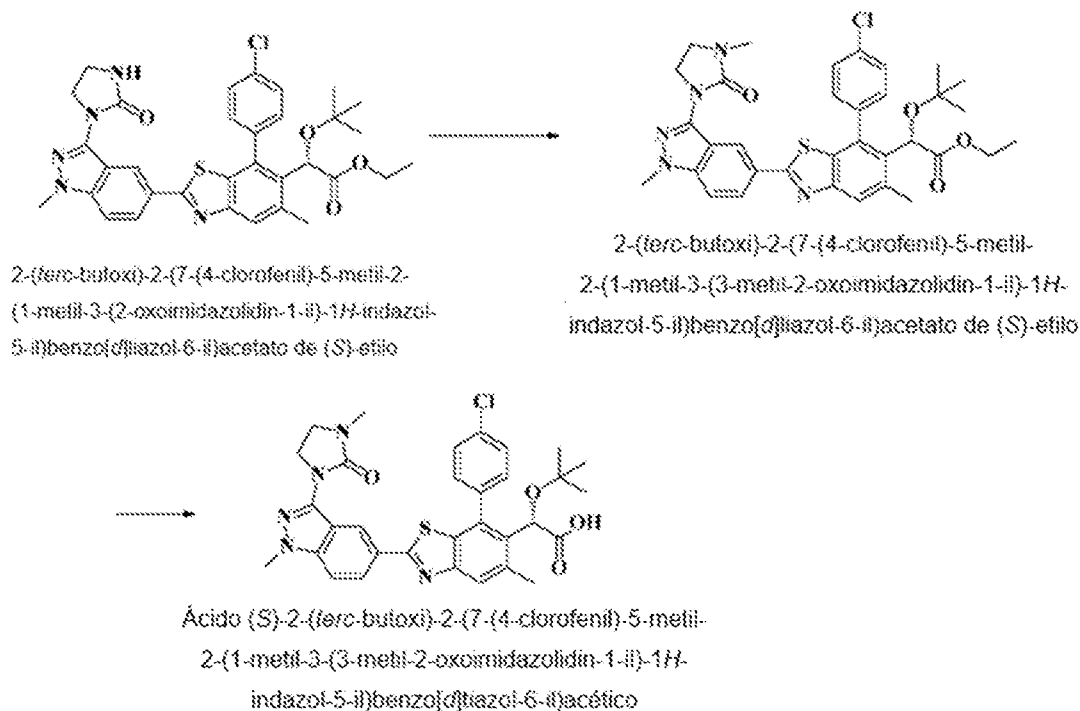
[0482] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: En un vial de microondas de 5 mL, 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo (0,017 g, 0,027 mmol), yoduro de litio (0,08 g, 0,60 mmol) en piridina (0,5 mL) se calentó a 170 °C a PM durante dos horas. La solución se concentró y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,00 - 8,79 (m, 1H), 8,11 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 3H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,26 - 4,02 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,64 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Ejemplo 80. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético (79)

[0483] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: Un matraz de fondo redondo de un cuello de 50 ml se cargó con el reactivo de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo (0,015 g, 0,024 mmol) en DMF (2 mL). Se añadió hidruro de sodio (60 %, 0,003 g, 0,075 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió 2-bromoetil metil éter (0,014 g, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron dos gotas de agua para extinguir la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 mL) y se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado.

[0484] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético: En un vial para microondas de 5 mL, se añadió 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo (0,014 g, 0,020 mmol), yoduro de litio (0,08 g, 0,60 mmol) en piridina (0,5 mL) se calentó a 170 °C bajo PM durante dos horas. La solución se concentró y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,88 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 1H), 7,55 (dt, J = 4,9, 2,5 Hz, 4H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,06 - 3,87 (m, 6H), 3,69 (dd, J = 9,2, 6,8 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 2,56 (s, 2H), 0,94 (d, J = 2,4 Hz, 9H).

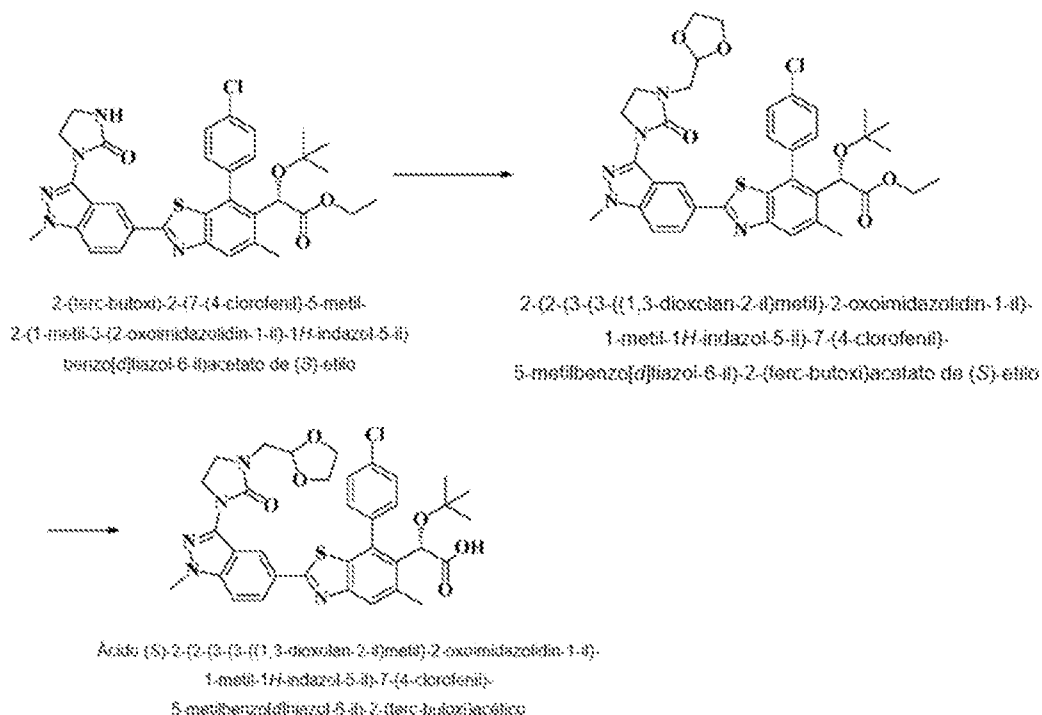
Ejemplo 81. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético (80)



[0485] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: preparado de una manera similar a 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo excepto que se utiliza yoduro de metilo en lugar de 2-bromoetil metil éter.

[0486] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético: preparado de una manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,01 - 8,79 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 5,8, 2,2 Hz, 3H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,10 - 3,83 (m, 6H), 3,59 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

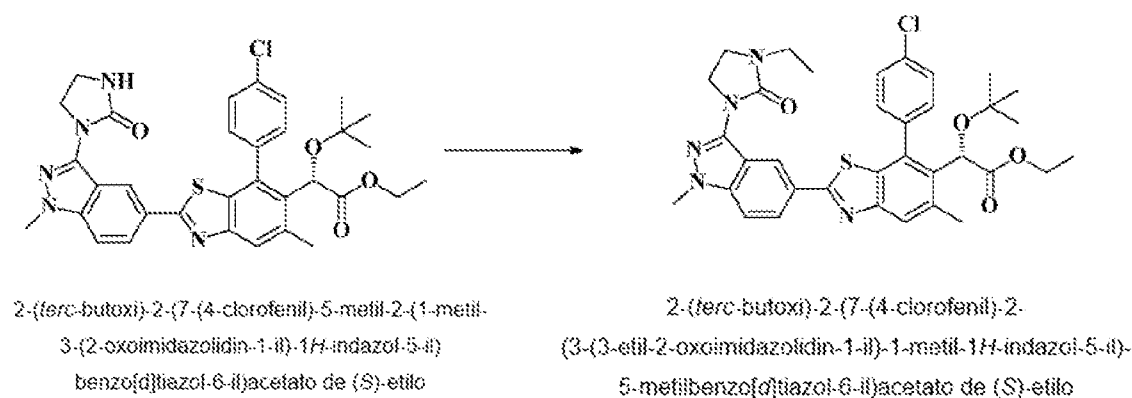
Ejemplo 82. Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (81)

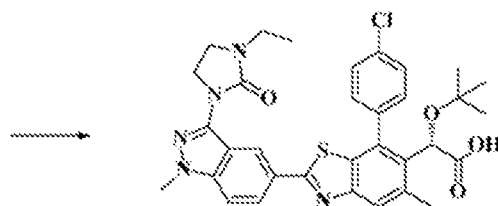


[0487] Preparación de 2-(2-(3-(3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (S)-etilo: preparado de manera similar al 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo excepto que se utiliza 2-bromometil-1,3-dioxolano en lugar de 2-bromoetil metil éter.

[0488] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético: preparado de una manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(2-(3-(3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,09 - 8,84 (m, 1H), 8,19 - 8,04 (m, 1H), 7,79 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 4H), 7,52 (dd, J = 8,9, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 4,04 - 3,99 (m, 2H), 3,97 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 3H), 3,48 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 0,97 (s, 9H).

Ejemplo 83. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-etil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (82)





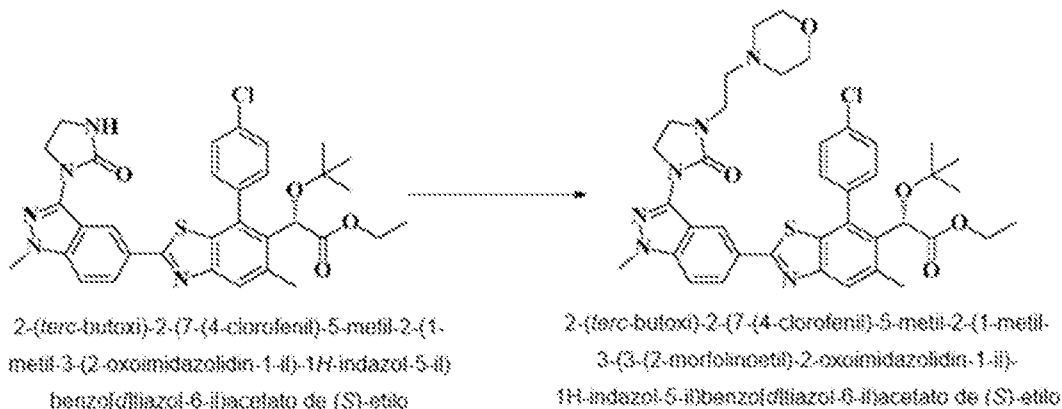
Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-etilo-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-

¹H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético

[0489] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-etilo-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: preparado de una manera similar a 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo excepto que se utiliza yoduro de etilo en lugar de 2-bromoetil metil éter.

[0490] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-etilo-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de una manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,92 (dd, *J* = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,48 (dd, *J* = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (dd, *J* = 8,8, 7,3 Hz, 2H), 3,37 (q, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,60 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).

Ejemplo 84. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-(2-morfolinoetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (83)

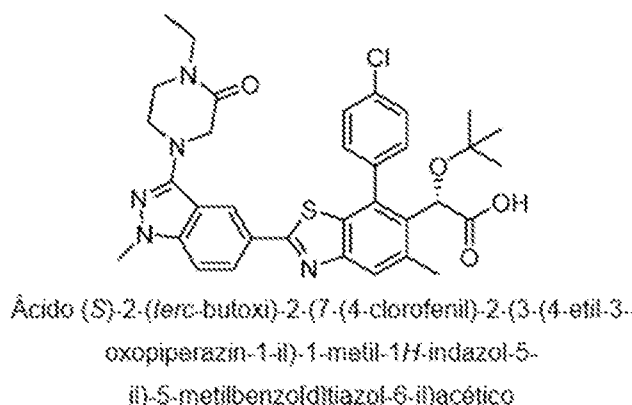


ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-(2-morfolinoetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético

[0491] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-(2-morfolinoetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: preparado de una manera similar al 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo excepto que se utiliza 4-(2-bromoetil)morfolina en lugar de 2-bromoetil metil éter.

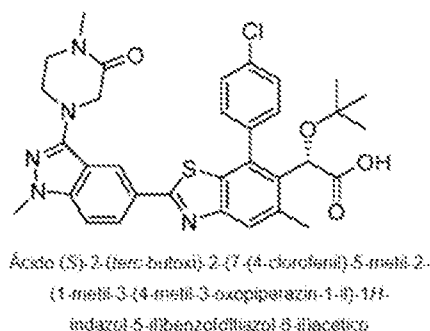
[0492] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-(2-morfolinoetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar a ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético excepto utilizando 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-(2-morfolinoetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 9,04 (s, 1H), 8,85 - 8,70 (m, 2H), 8,60 - 8,46 (m, 2H), 8,14 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,9, 6,1 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 4H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,07 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,84 - 3,59 (m, 4H), 3,35 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₁ClN₆O₅S: 716,2, 718,2 (M+H⁺); Encontrado: 716,2, 718,2 (M+H⁺).

Ejemplo 85. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (84)



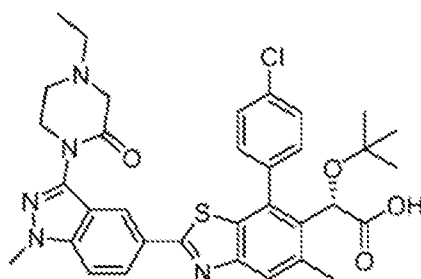
[0493] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: El ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético se preparó de una manera similar a ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,46 - 8,39 (m, 1H), 8,07 - 7,97 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,49 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,91 (m, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,63 - 3,47 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 1,19 (td, J = 7,2, 3,0 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₇ClN₅O₄S: 646,22 (M+H⁺); Encontrado: 646,3 (M+H⁺).

Ejemplo 86. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (85)



[0494] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: El ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético se preparó de una manera similar a la del ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,37 (s, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,90 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,58 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₈ClN₅O₄S: 632,20 (M+H⁺); Encontrado: 632,3 (M+H⁺).

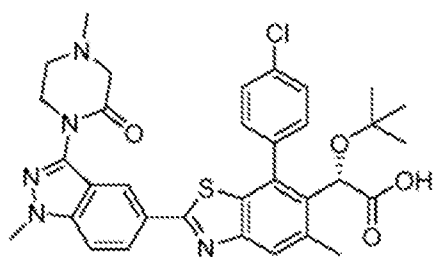
Ejemplo 87. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-etil-2-oxopiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (86)



Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-
etil-2-oxopiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-
il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético

[0495] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-etil-2-oxopiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: El ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-etil-2-oxopiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético se preparó de una manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,34 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 9,0$, 1H), 7,81 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 4H), 4,08 (s, 3H), 3,82 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,43 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 646,22 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 646,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

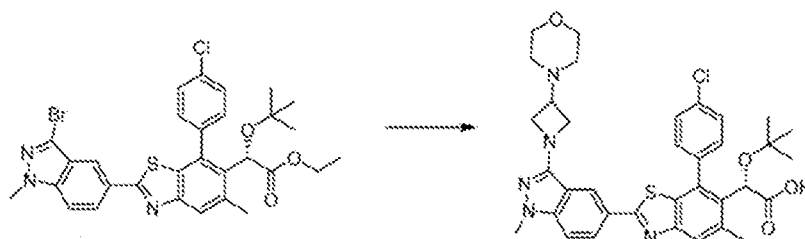
Ejemplo 88. Preparación del ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (87)



Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-
metil-2-(1-metil-3-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-
1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético

[0496] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: El ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético se preparó de manera que el ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (dd, $J = 1,7$, 0,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 9,0$, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,24 (d, $J = 2,3$ Hz, 4H), 4,07 (s, 3H), 3,80 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,61 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 632,20 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 632,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 89. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-morfolinoacetidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (88)

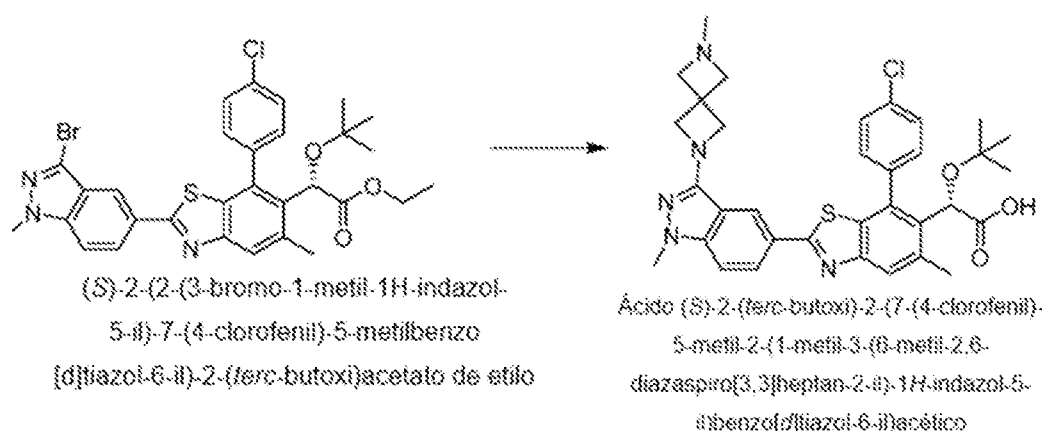


(S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-
il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-
6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo

Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-
clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-
morfolinoacetidin-1-il)-1*H*-indazol-5-
il)benzo[d]tiazol-6-il)acético

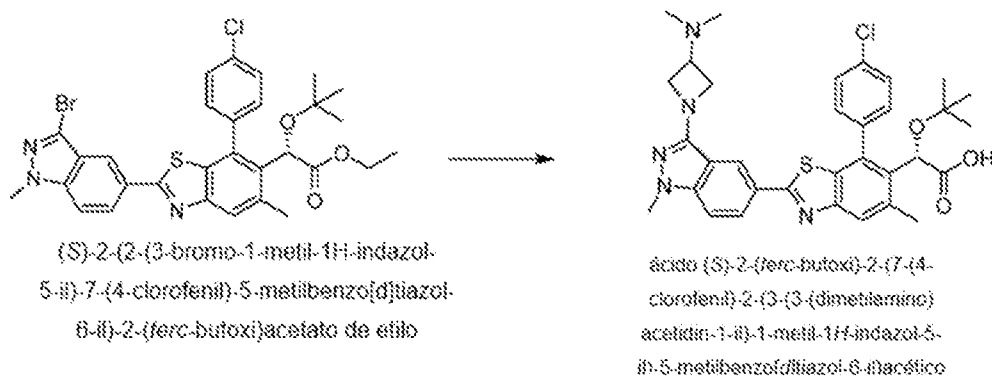
[0497] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-morfolinoacetidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (51,1 mg, 0,081 mmol), diclorhidrato de 4-(acetidin-3-il)morfolina (52,6 mg, 0,244 mmol), SPhos Pd G2 (11,9 mg, 0,017 mmol) y potasio. Se colocó t-butoxido (77,0 mg, 0,686 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,5 mL) en un vial de microondas y se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó en metanol, se acidificó con ácido acético (7-8 gotas), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (3 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 30 - 70 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,16 - 8,10 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 3H), 7,42 (dd, J = 9,0, 0,6 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 4H), 4,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,92 (br, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,16 (br, 4H), 2,58 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₃₉ClN₅O₄S: 660,24 (M+H)⁺ encontrado: 660,34 (M+H)⁺.

Ejemplo 90. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(6-metil-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (89)



[0498] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(6-metil-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (101,9 mg, 0,162 mmol), se colocaron 2-metil-2,6-diazaspiro[3,3]heptano (55,2 mg, 0,492 mmol), SPhos Pd G2 (24,9 mg, 0,035 mmol) y t-butoxido de potasio (36,6 mg, 0,326 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 mL) en un vial de microondas y se hicieron reaccionar en un reactor de microondas a 110 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó en metanol, se acidificó con ácido acético (0,05 mL), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol y agua (9 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 40-55 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). Las fracciones recogidas se neutralizaron con NaOH 2 N y se concentraron y liofilizaron. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol y agua, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó nuevamente mediante HPLC de Waters (Phenomenex Gemini-NX, 10 - 100 % ACN) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,19 (s, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,41 (s, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 0,88 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₇ClN₅O₃S: 630,23 (M+H)⁺ encontrado: 630,25 (M+H)⁺.

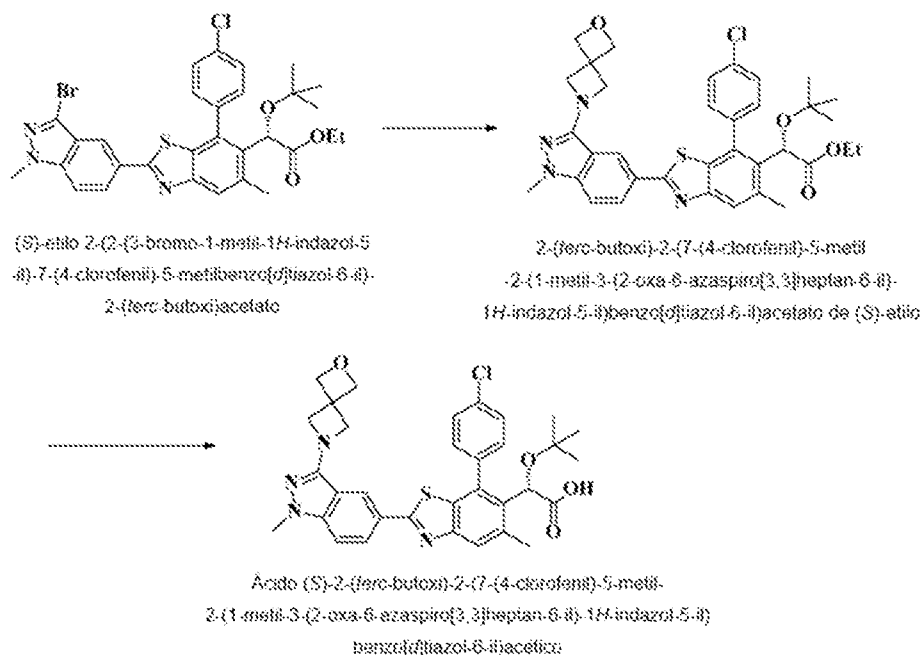
Ejemplo 91. Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (90)



[0499] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-

metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (49,5 mg, 0,079 mmol), diclorhidrato de N,N-dimetilacetidin-3-amina (41,3 mg, 0,239 mmol), SPhos Pd G2 (11,4 mg, 0,016 mmol) y t-butoxido de potasio (72,4 mg, 0,646 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,5 mL) se colocó en un vial de microondas y se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 °C durante 2,5 h. La mezcla resultante se diluyó en metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 50 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,15 - 8,10 (m, 1H), 8,06 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,49 - 4,29 (m, 4H), 4,17 (dq, J = 12,9, 6,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₇ClN₅O₃S: 618,23 (M+H)⁺ encontrado: 618,24 (M+H)⁺.

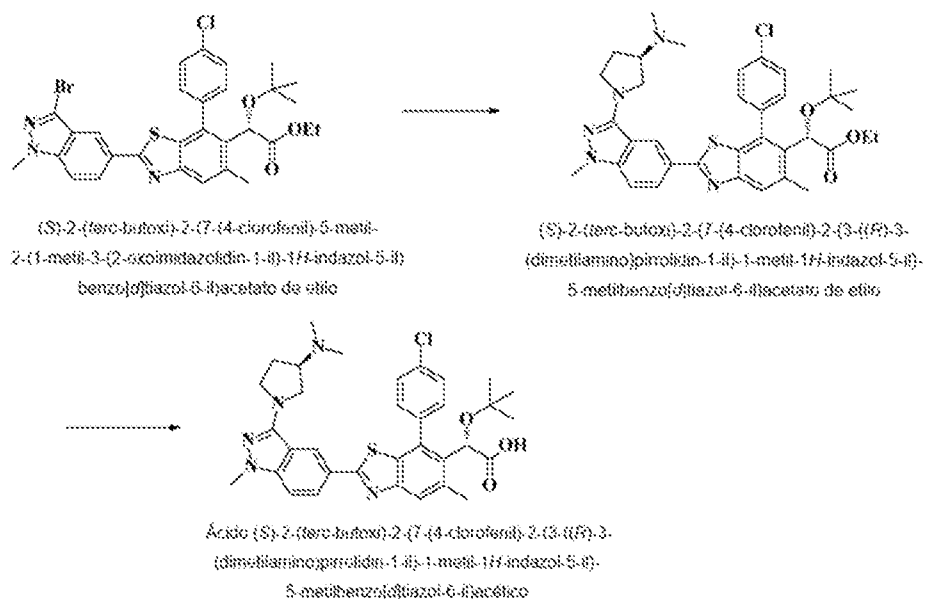
Ejemplo 92. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (91)



[0500] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: En un vial para microondas de 5 mL, 2-(2-(3-bromo-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de (S)-etilo (0,020 g, 0,032 mmol), 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano (0,01 g, 0,096 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,004 g, 0,0044 mmol), 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,002 g, 0,0048 mmol) y Cs₂CO₃ (0,052 g, 0,16 mmol) en dioxano (1 mL) se calentó a 100 °C bajo PM durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con HCl 1N y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener el producto deseado.

[0501] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se añadió 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo (0,014 g, 0,022 mmol) se trató con THF (1 mL) y NaOH acuoso 5 M (1 mL), y luego se calentó a 100 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a 23 °C y se filtró (filtro de jeringa de teflón de 0,45 micras). El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5-100 % en H₂O con TFA al 0,1 % para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,16 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,80 (s, 4H), 3,88 - 3,52 (m, 8H), 2,57 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H).

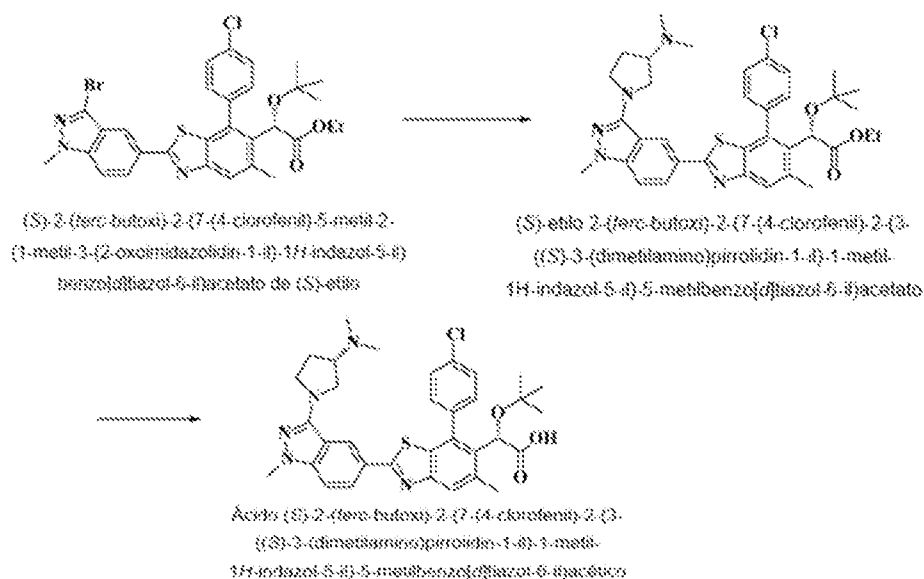
Ejemplo 93. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético (92)



[0502] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: preparado de una manera similar a 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo excepto que se utiliza (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina y fosfato tripotásico en lugar de 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano y Cs₂CO₃.

[0503] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar a ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, acetónitrilo-*d*₃) δ 8,50 - 8,37 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (q, J = 3,8, 2,9 Hz, 3H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,80 (s, 3H), 4,08 - 3,91 (m, 2H), 3,87 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,67 (td, J = 8,5, 7,0 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,59 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,58 - 2,45 (m, 3H), 2,35 (dq, J = 14,4, 7,3 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H).

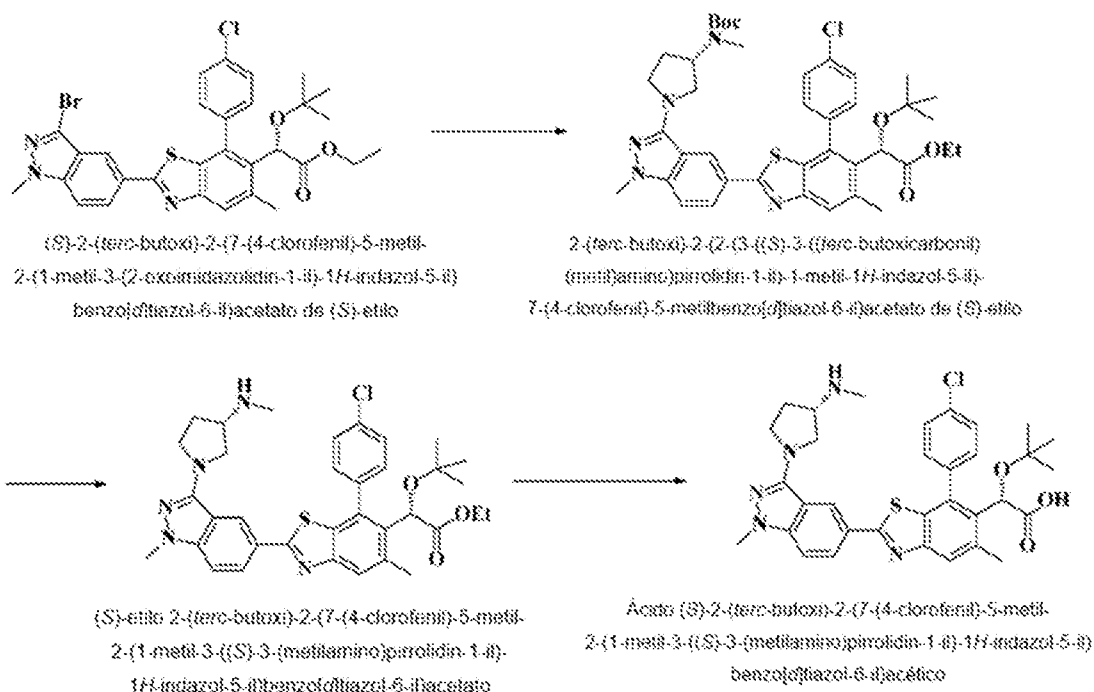
Ejemplo 94. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético (93)



[0504] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((*S*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo: preparado de manera similar a (*S*)-etilo 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato, excepto el uso de (*S*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina y fosfato tripotásico en lugar de 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano y Cs₂CO₃.

[0505] Preparación de ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((*S*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético: preparado de una manera similar al ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((*S*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,37 (dd, *J* = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 2H), 3,90 - 3,74 (m, 5H), 3,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,27 - 3,03 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 0,8 Hz, 4H), 0,99 (s, 9H).

Ejemplo 95. Preparación de ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((*S*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético (94)



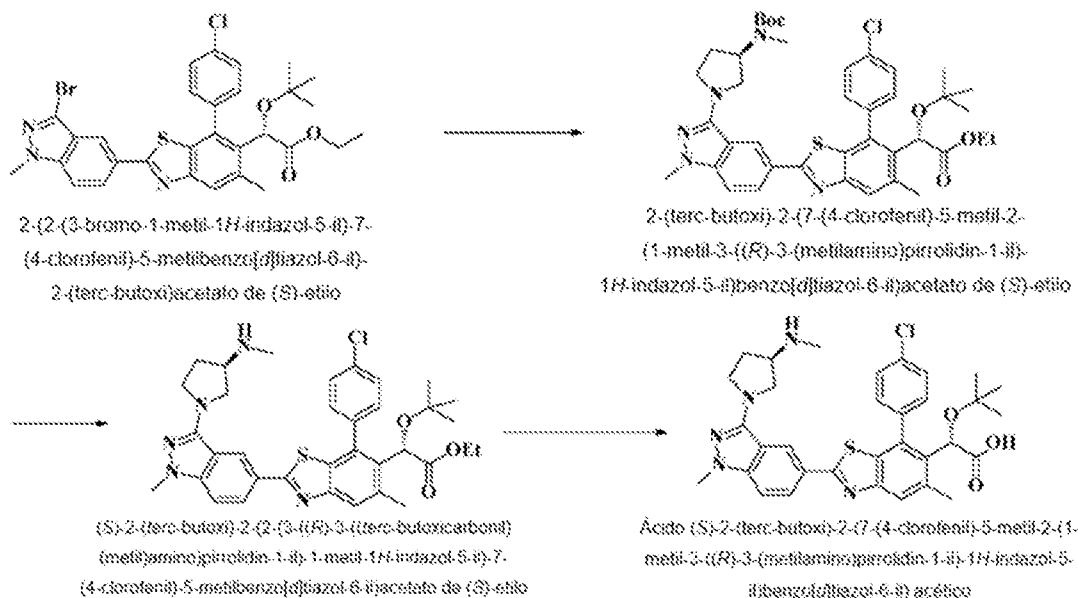
[0506] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-((*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil) (metil)amino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo: preparado de una manera similar a 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo excepto que se utiliza metil(pirrolidin-3-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo, 2-(*Di*-*t*-butilfosfino)bifenilo y fosfato tripotásico en lugar de 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano, 2-(Diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo y Cs₂CO₃.

[0507] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((*S*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo: 2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-((*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil) (metil)amino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo (14 mg, 0,018 mmol) en HCl 1,25 M en 2-propanol (3 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, se obtuvo la sal de HCl del producto deseado.

[0508] Preparación de ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((*S*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar al ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((*S*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 8,38 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 - 7,45 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,92 (dd, *J* = 9,0, 6,5 Hz,

2H), 3,85 (s, 4H), 3,76 (dd, J = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 3,63 (td, J = 9,2, 5,3 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,56 - 2,37 (m, 1H), 2,30 (dt, J = 9,8, 4,4 Hz, 1H), 0,99 (s, 9H).

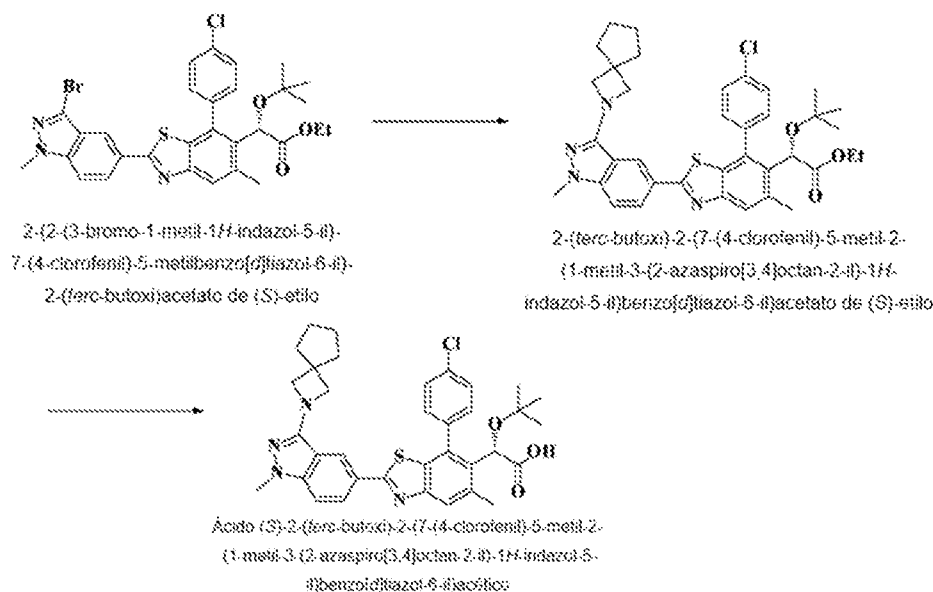
Ejemplo 96. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (95)



[0509] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-((*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo: preparado de manera similar a 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo excepto utilizando (*R*)-metil(pirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo, 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo y fosfato tripotásico en lugar de 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y Cs₂CO₃.

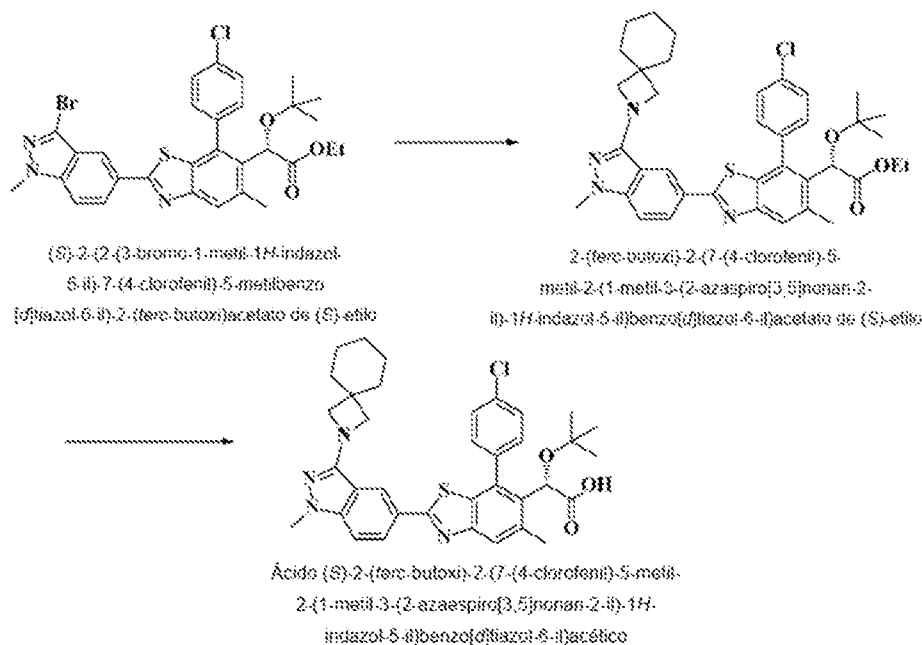
[0510] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo: 2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-((*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo (14 mg, 0,018 mmol) se disolvió en HCl 1,25 M en 2-propanol (3 mL) en un matraz de fondo redondo de 50 mL. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, se obtuvo la sal de HCl del producto deseado.

[0511] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (*S*)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,48 - 8,22 (m, 1H), 8,12 - 7,90 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,87 (d, J = 24,9 Hz, 3H), 3,62 (s, 1H), 2,75 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,64 - 2,53 (m, 3H), 2,52 - 2,34 (m, 1H), 2,33 - 2,18 (m, 1H), 0,99 (s, 9H).

Ejemplo 97. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-azaespiro[3,4]octan-2-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético (96)

[0512] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-azaespiro[3,4]octan-2-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: preparado de una manera similar al 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo excepto que se utiliza 2-azaspiro[3,4]octano en lugar de 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano.

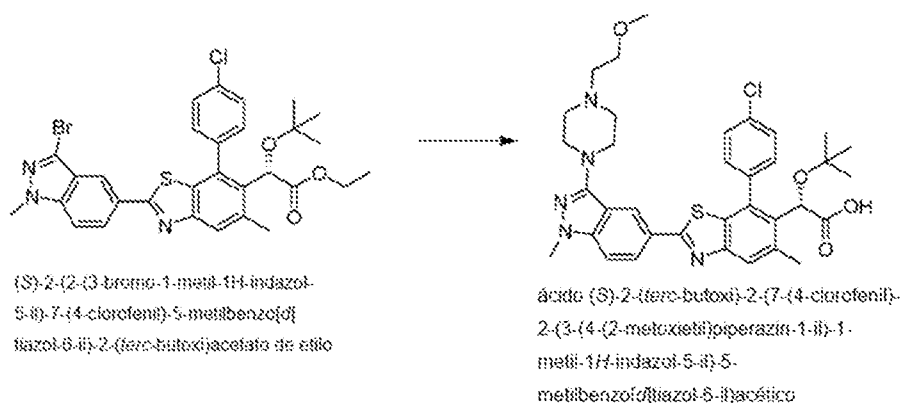
[0513] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,33 - 8,18 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,60 (dtd, J = 5,7, 2,7, 1,1 Hz, 3H), 5,24 (m, 10H), 2,56 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,78 - 1,61 (m, 4H), 0,98 (s, 9H).

Ejemplo 98. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-azaespiro[3,5]nonan-2-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético (97)

[0514] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-azaespiro[3,5]nonan-2-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: preparado de manera similar a 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo excepto usando 2-azaspiro[3,5]nonano en lugar de 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano.

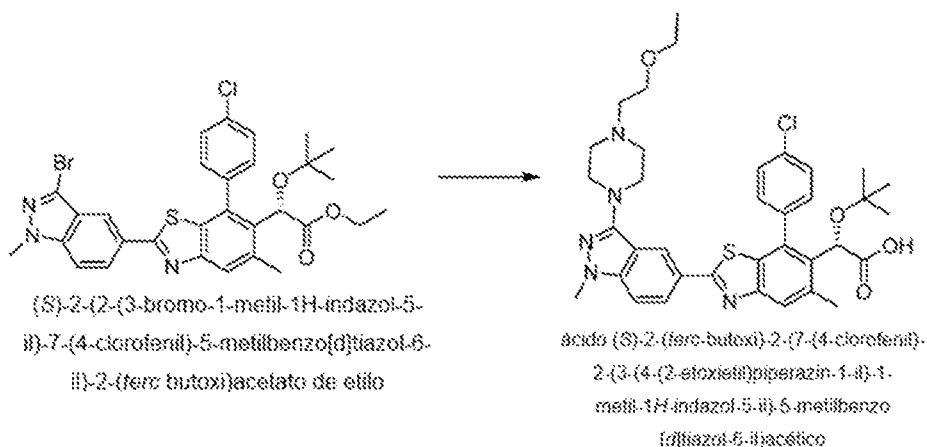
[0515] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de una manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-azaspiro[3,5]nonan-2-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo en lugar de (S)-etilo 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (q, J = 3,6, 2,9 Hz, 3H), 7,03 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,00 (m, 8H), 2,57 (s, 3H), 2,06 - 1,86 (m, 2H), 1,79 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,64 - 1,37 (m, 2H), 1,34 - 1,17 (m, 4H), 0,99 (s, 9H).

Ejemplo 99. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-(2-(metoxietil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (98)



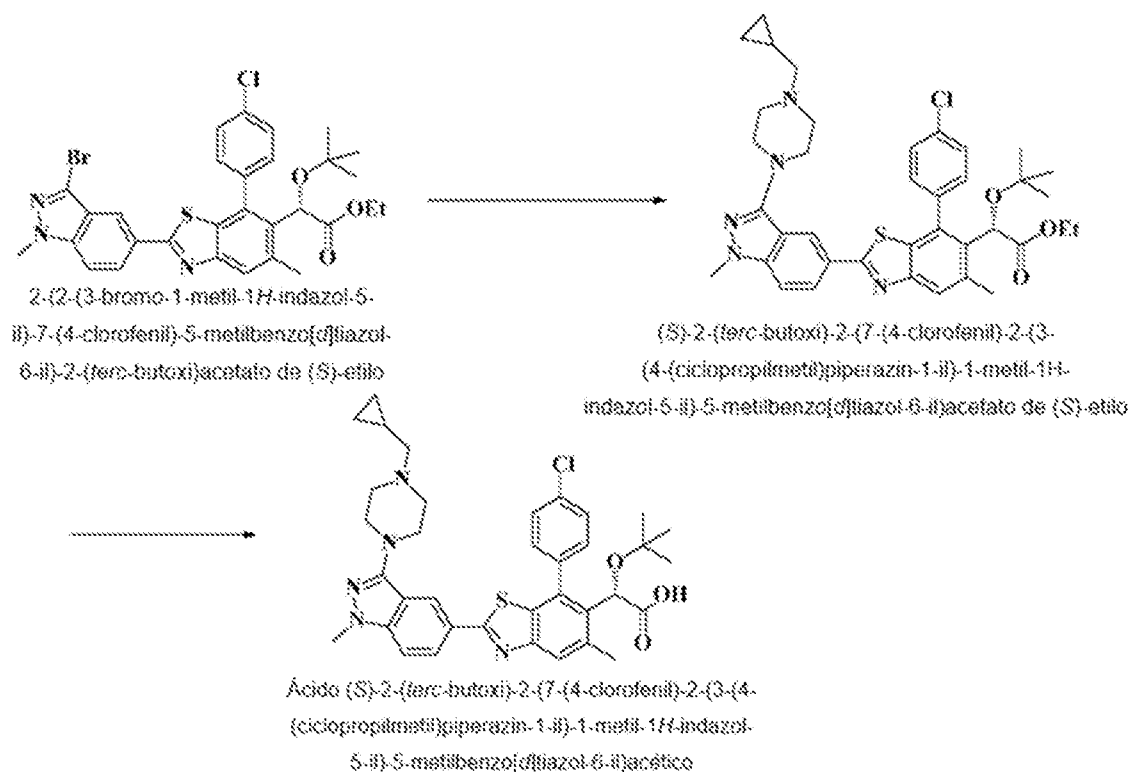
[0516] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-(2-(metoxietil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (50,4 mg, 0,080 mmol), se colocó 1-(2-(metoxietil)piperazina (36,0 mg, 0,250 mmol), SPhos Pd G2 (11,8 mg, 0,016 mmol) y t-butoxido de potasio (18,3 mg, 0,163 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,5 mL) en un vial de microondas y se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 °C durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó en metanol, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (0,5 mL), metanol (0,5 mL) y NaOH 2 N (0,2 mL) a temperatura ambiente y se mantuvo herméticamente antes de agitar la mezcla a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acético (0,05 mL) y se concentró para eliminar el disolvente orgánico. La mezcla resultante se disolvió en metanol (3 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 30 - 70 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,33 - 8,26 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 3H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,73 - 3,57 (m, 4H), 3,55 - 3,39 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,30 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₁ClN₅O₄S: 662,26 (M+H)⁺ encontrado: 662,32 (M+H)⁺.

Ejemplo 100. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-(2-(etoxietil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (99)



[0517] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-15-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (102,2 mg, 0,163 mmol), se colocó 1-(2-etoxietil)piperazina (78,2 mg, 0,494 mmol), SPhos Pd G2 (24,2 mg, 0,034 mmol) y *t*-butóxido de potasio (37,5 mg, 0,334 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 mL) en un vial para microondas y se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 °C durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó en metanol, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (1 mL), metanol (1 mL) y NaOH 2 N (0,4 mL) a temperatura ambiente y se mantuvo herméticamente antes de agitar la mezcla a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acético (0,10 mL) y se concentró para eliminar el disolvente orgánico. La mezcla resultante se disolvió en metanol (6 mL), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Phenomenex Gemini, 40 - 75 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto del título después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,33 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,50 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,01 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,68 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,58 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,48 - 3,29 (m, 6H), 2,58 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₃ClN₅O₄S: 676,27 (M+H)⁺ encontrado: 676,41 (M+H)⁺.

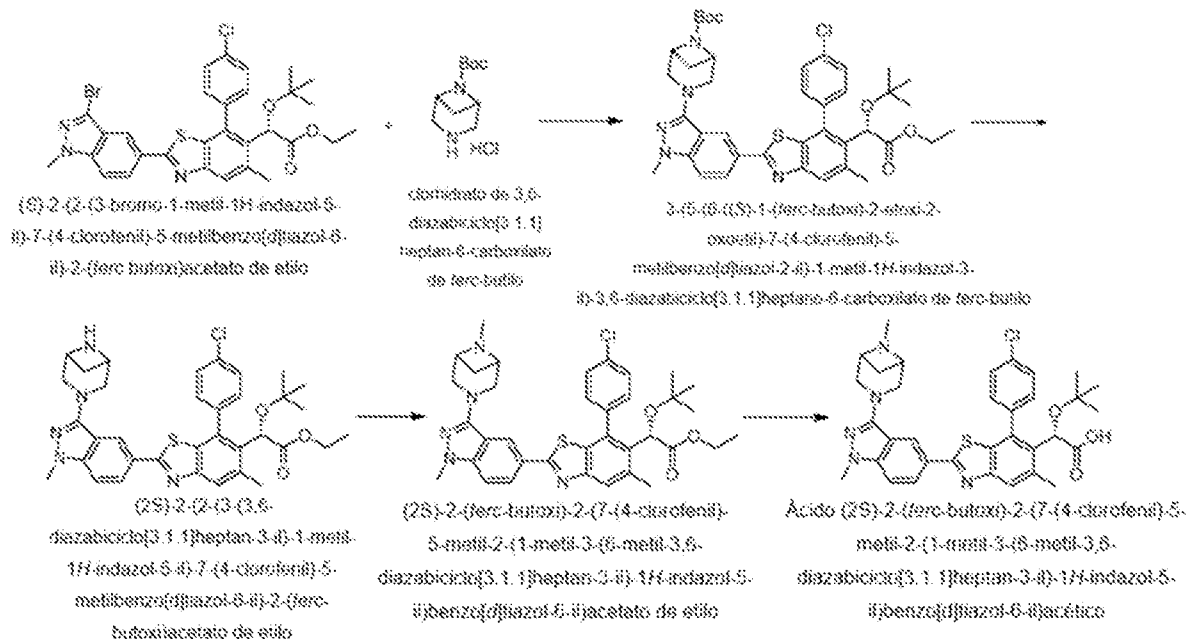
Ejemplo 101. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (100)



[0518] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: preparado de una manera similar a 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo excepto que se utiliza sal de HBr de 1-(ciclopropilmetil)piperazina, SPhos Pd G2 y *tert*-butóxido de potasio en lugar de 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano, Pd₂(dba)₃, 2-(Diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo y Cs₂CO₃.

[0519] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de una manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 8,43 - 8,28 (m, 1H), 8,14 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,50 (dd, J = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,01 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,34 - 3,18 (m, 3H), 3,06 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,69 - 2,34 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,95 (s, 1H), 0,83 - 0,67 (m, 2H), 0,45 (dt, J = 6,3, 4,6 Hz, 2H).

Ejemplo 102. Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(6-metil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético (101).



[0520] Preparación de 3-(5-(6-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo: Un vial de microondas que contiene Tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (14,6 mg, 16 μ mol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (7,6 mg, 16 μ mol) y carbonato de cesio (130 mg, 400 μ mol) en 1,4-dioxano (1 mL) se purgó con argón durante 5 min. Se añadieron (*S*)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (50 mg, 80 μ mol) y clorhidrato de 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (56 mg, 240 μ mol) y la mezcla de reacción se selló y se calentó en un reactor de microondas a 100 °C. Después de 1,5 h, quedó la mitad del (*S*)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo. La mezcla de reacción se volvió a someter a microondas a 100 °C durante 1,5 h, lo que dio como resultado que quedara un tercio del (*S*)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo. La mezcla de reacción se transfirió a un nuevo vial de reacción con la misma cantidad de reactivos y se repitió el procedimiento anterior. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0 - 50 % EtOAc/Hex más 0,1 % TEA) para dar el producto deseado. LCMS ESI⁺: calculado para: $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$; 744,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ encontrado: 744,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

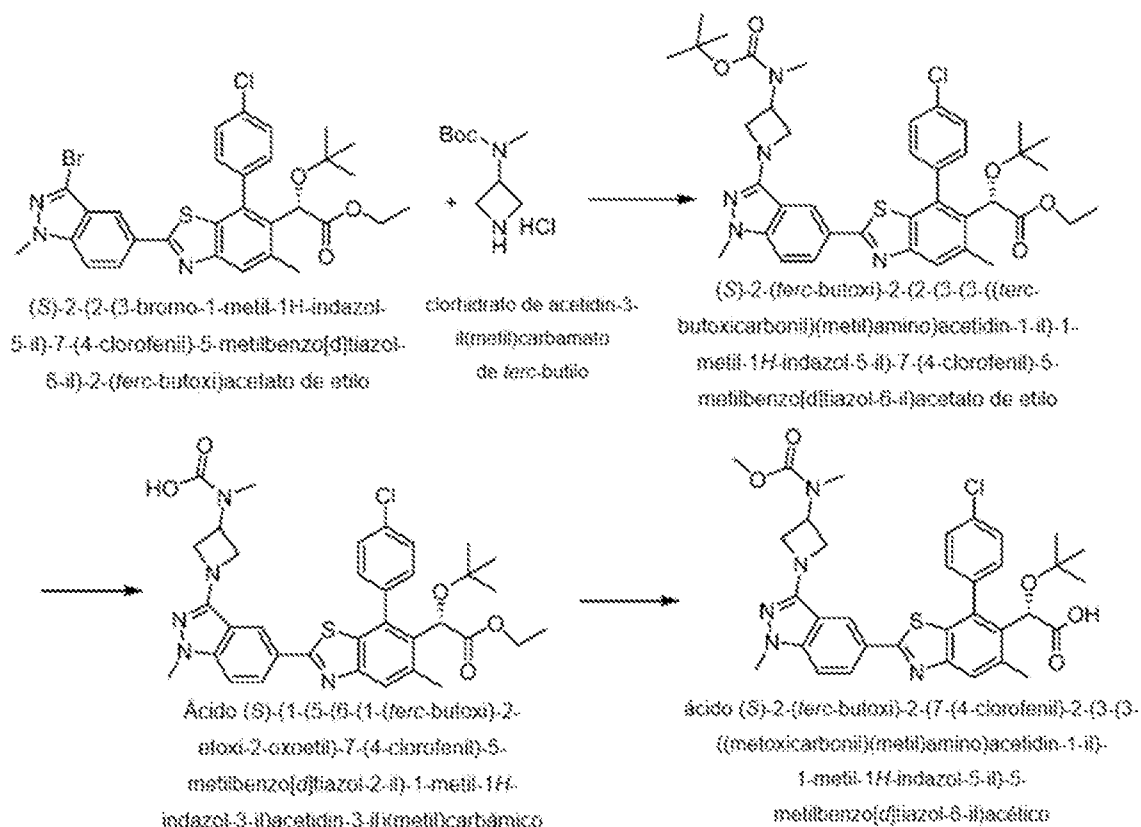
[0521] Preparación de (2S)-2-(2-(3-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato: Una solución de 3-(5-(6-((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 0,027 mmol) en 1,25 HCl en isopropanol (4,0 mL) se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con cuidado con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar el producto deseado crudo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$; 644,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ encontrado: 644,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0522] Preparación de (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(6-metil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de (2S)-2-(2-(3-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (de la reacción anterior, 0,027 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agitó en un baño de 0 °C como formaldehído al 37 %. (0,08 mL, 0,8 mmol) y cianoborohidruro de sodio (20 mg, 0,3 mmol). A la mezcla de reacción se le añadieron 2 gotas de ácido acético. Después de 1 h, la reacción se completó y se llevó al siguiente paso directamente. LCMS-ESI⁺: calculado para: $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$; 658,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ encontrado: 658,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0523] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(6-metil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético: A la mezcla de reacción anterior que contenía (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(6-metil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo (0,027 mmol) se le añadió THF (2 mL), MeOH (0,5 mL) y solución de sodio acuosa al 50 % hidróxido (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna

Phenomenex Gemini 250x21,2 10 μ C₁₈, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,51 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 28,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 5,0 Hz, 4H), 7,22 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,20 - 3,75 (m, 9H), 2,91 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,64 - 1,35 (m, 2H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₆ClN₅O₃S; 630,2 (M+H)⁺ encontrado: 630,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 103. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-((metoxycarbonil)(metil)amino)acetidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (102).



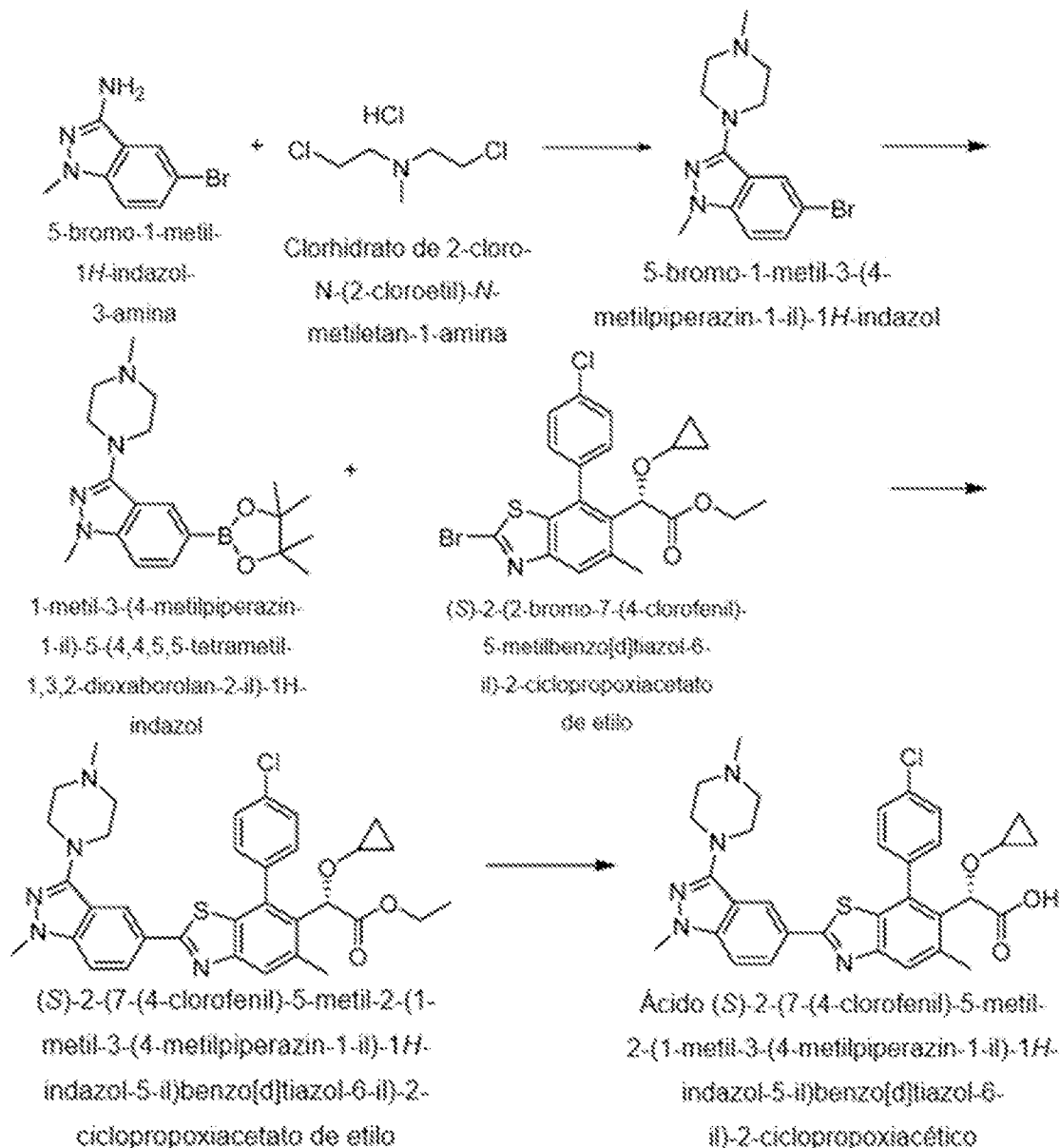
[0524] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)acetidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Un vial para microondas que contiene Tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (14,6 mg, 16 μ mol), 2-(Diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (7,6 mg, 16 μ mol) y el fosfato de potasio tribásico (84,6 mg, 399 μ mol) en 1,4-dioxano (1 mL) se purgó con argón durante 5 min. (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (50 mg, 80 μ mol) y clorhidrato de acetidin-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (53 mg, 240 μ mol). La mezcla se selló y se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 110 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0 - 50 % EtOAc/Hex más 0,1 % TEA) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para: C₃₉H₄₆ClN₅O₅S; 732,3 (M+H)⁺ encontrado: 732,0 (M+H)⁺.

[0525] Preparación de ácido (S)-1-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-(clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)acetidin-3-il(metil)carbámico: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-(3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)acetidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (20 mg, 0,027 mmol) en HCl 1,25 en isopropanol (4,0 mL) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con cuidado con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto deseado crudo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₃₈ClN₅O₅S; 676,2 (M+H)⁺ encontrado: 676,3 (M+H)⁺.

[0526] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-((metoxycarbonil)(metil)amino)acetidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: Una solución de ácido (S)-1-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)acetidin-3-il(metil)carbámico (de la reacción anterior, 0,029 mmol) en DMF (1 mL) se agitó en un baño a 0 °C como NaH (60 %, 3,6 mg, 0,09 mmol) y se añadieron yodometano (13 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC

(columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10 μ C₁₈, 40 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 7,4, 5,7 Hz, 3H), 7,26 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,40 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,52 (dt, J = 13,0, 6,0 LCMS (Hz, 2H), 3,32 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,26 (s, 1H), 1,01 (s, 9H). ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₆ClN₅O₅S; 662,2 (M+H)⁺ encontrado: 662,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 104. Ácido (S)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacético (103)



[0527] Preparación de 5-bromo-1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol: Un vial de microondas que contiene 5-bromo-1-metil-1H-indazol-3-amina (700 mg, 3,1 mmol), clorhidrato de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metiletan-1-amina (655,7 mg, 3,41 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (114,37 mg, 0,31 mmol) y N-etildisopropilamina (1780 μ l, 10,22 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se selló y se calentó en un reactor de microondas a 200 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con una solución acuosa de LiCl al 3 % en volumen. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0-20 % MeOH/DCM) para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,84 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,46 - 3,33 (m, 4H), 2,73 - 2,62 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). LCMS-ESI⁺: calculado para: C₁₃H₁₇BrN₄; 309,2 (M+H)⁺ encontrado: 309,2 (M+H)⁺.

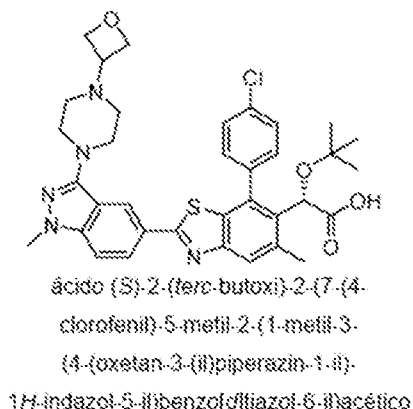
[0528] Preparación de (S)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo: A un tubo de microondas que contenía 5-bromo-1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-

indazol (40 mg, 129 μ mol), Bis (Pinacolato) Diboro (36 mg, 142 μ mol), acetato de potasio (56 mg, 569 μ mol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM (10,6 mg, 13 μ mol) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadió una gota de AcOH. La mezcla se purgó con gas argón durante 5 min, luego se selló y se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 100 °C durante 1,5 h. La LCMS mostró una conversión completa al éster de boronato. LCMS-ESI⁺: calculado para: $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BN}_4\text{O}_2$; 257,3 (M+H)⁺ encontrado: 357,34 (M+H)⁺.

[0529] Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo (15 mg, 31,2 μ mol), tetrakis(trifenilfosfina)níquel (3,61 mg, 3,12 μ mol) y K_2CO_3 acuoso 2 M (1 mL). La mezcla se purgó con gas argón durante 5 min, luego se selló y se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (40 g, oro, 0-20 % MeOH/DCM) para dar el producto. LCMS-ESI⁺: calculado para: $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$; 630,2 (M+H)⁺ encontrado: 630,4 (M+H)⁺.

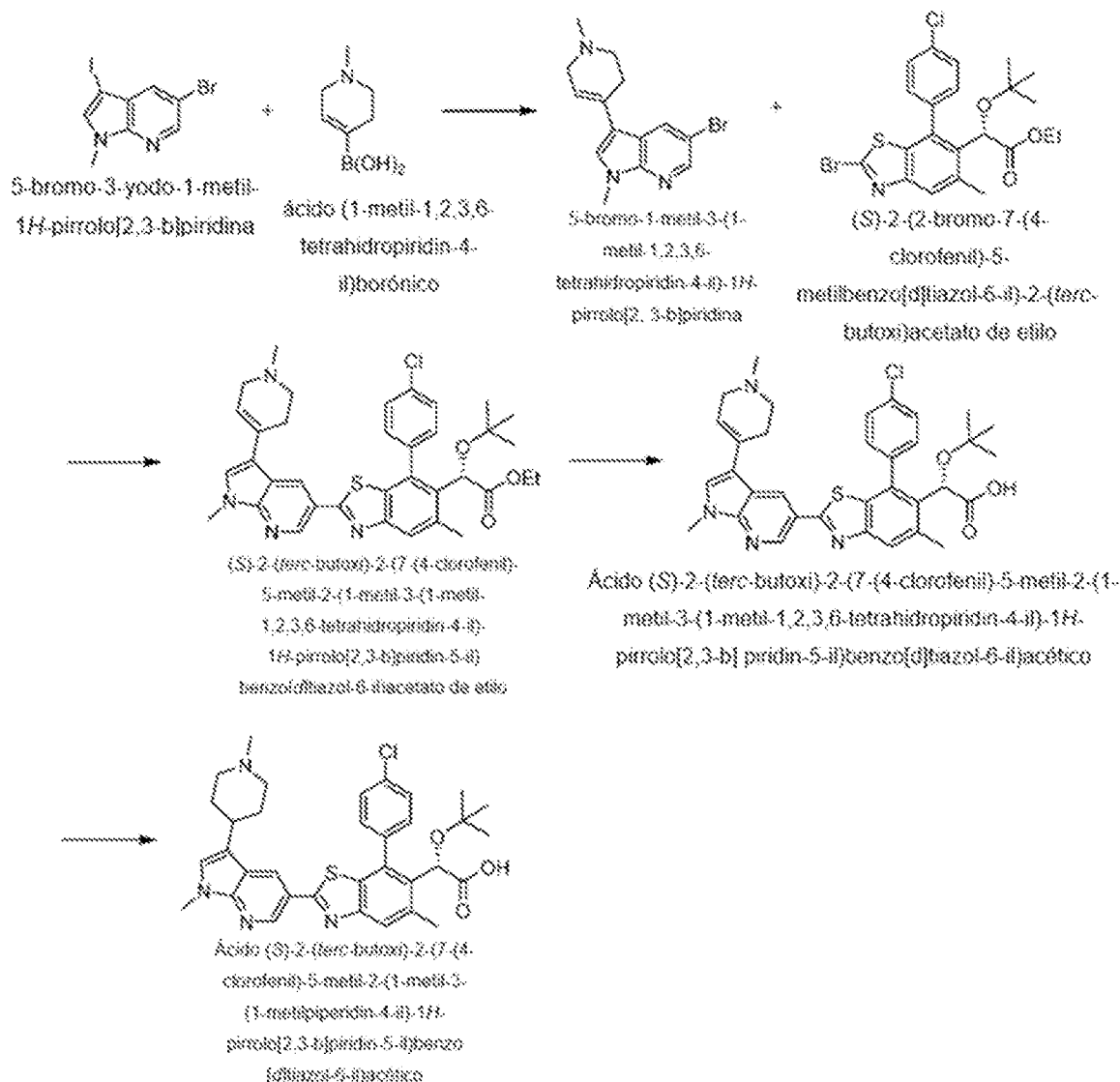
[0530] Preparación de ácido (S)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacético: A (S)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacetato de etilo (20 mg) se le añadió THF (1,5 mL), MeOH (0,2 mL) e hidróxido de sodio acuoso al 50 % (0,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10 μ C18, 40 - 100 % ACN/ H_2O + 0,1 % TFA) para dar un polvo amarillo después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,02 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77 - 3,51 (m, 4H), 3,27 - 3,09 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,68, 2,55 (s, 3H), 0,57 - 0,16 (m, 4H). LCMS-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$; 602,2 (M+H)⁺ encontrado: 602,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 105. Ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (104)



[0531] Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar al ácido (S)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-ciclopropoxiacético. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 3H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,09 (dd, J = 7,9, 6,1 Hz, 2H), 4,82 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 - 3,67 (m, 4H), 3,35 (s, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,01 (s, 9H); LCMS-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$; 660,2 (M+H)⁺ encontrado: 660,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 106A y 106B. Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (105) y ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (106)



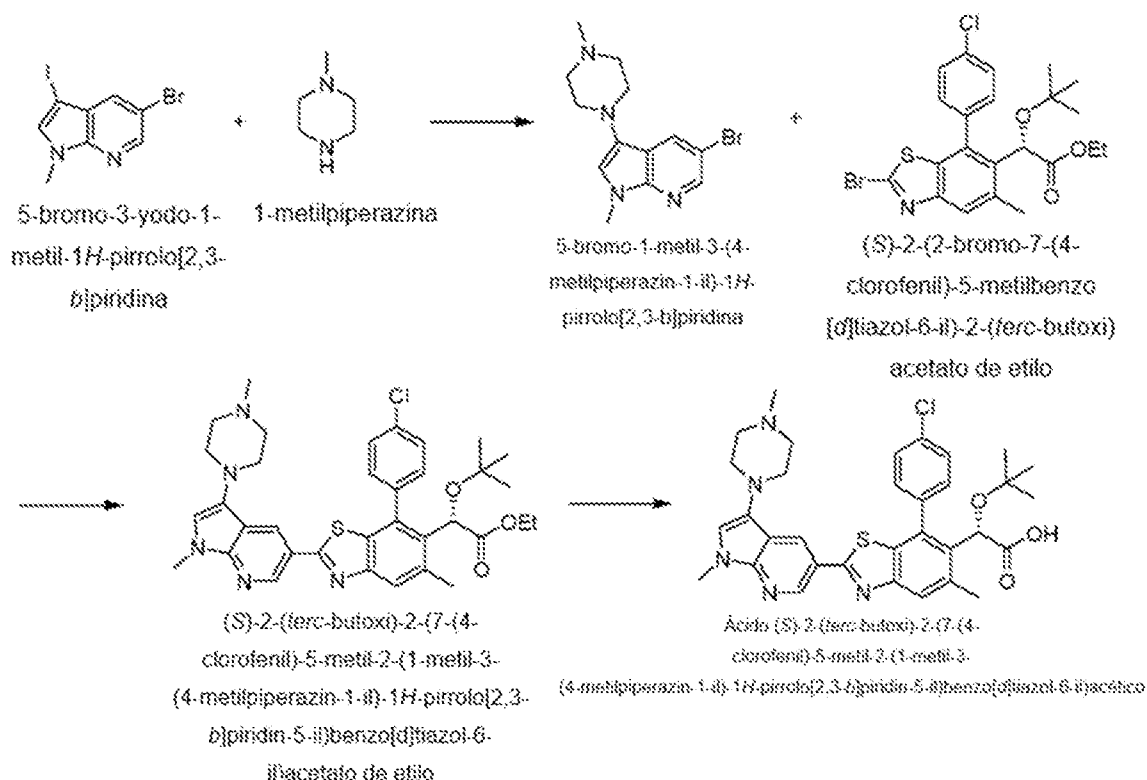
[0532] Preparación de 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina: A una solución de 5-bromo-3-yodo-1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridina (180 mg, 0,534 mmol) y ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (155 mg, 0,694 mmol) en dioxano (5,4 mL, desgasificado) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (75 mg, 0,064 mmol), K₂CO₃ (369 mg, 2,67 mmol) y agua (1,8 mL, desgasificado). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 15 h, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó mediante columna cromatográfica para proporcionar el producto deseado (106 mg, 65 %). LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₄H₁₇BrN₃: 306,1 (M+H⁺); Encontrado: 306,2 (M+H⁺).

[0533] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga para (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetilo)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, usando 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridina en lugar de 4-(5-bromo-1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₀ClN₄O₃S: 643,2 (M+H⁺); Encontrado: 643,2 (M+H⁺).

[0534] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: (25 mg, 0,039 mmol) en THF/CH₃OH (1,0 ml/1,0 mL) se añadió NaOH 2N (0,2 mL, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas, el crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 0-100 % en H₂O con 0,1 % de TFA para dar el producto como sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97-8,84 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,71-7,60 (m, 5H), 6,31 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,11-3,74 (m, 6H), 3,13-2,95 (m, 6H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₆ClN₄O₃S: 615,2 (M+H⁺); encontrado 615,2 (M+H⁺).

[0535] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético: Una mezcla de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético (5,2 mg, 0,008 mmol), rodio sobre alúmina (8 mg, 0,004 mmol) en etanol (1,5 mL) bajo atmósfera de hidrógeno. Después de agitar durante 8 horas, se añadió celita y la mezcla se filtró a través de una capa de celita. La concentración y purificación por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) dio un polvo blanco después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 7,35 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,22 (t, *J* = 12,3 Hz, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₄O₃S: 617,2 (M+H)⁺ encontrado: 617,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 107. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético (107)



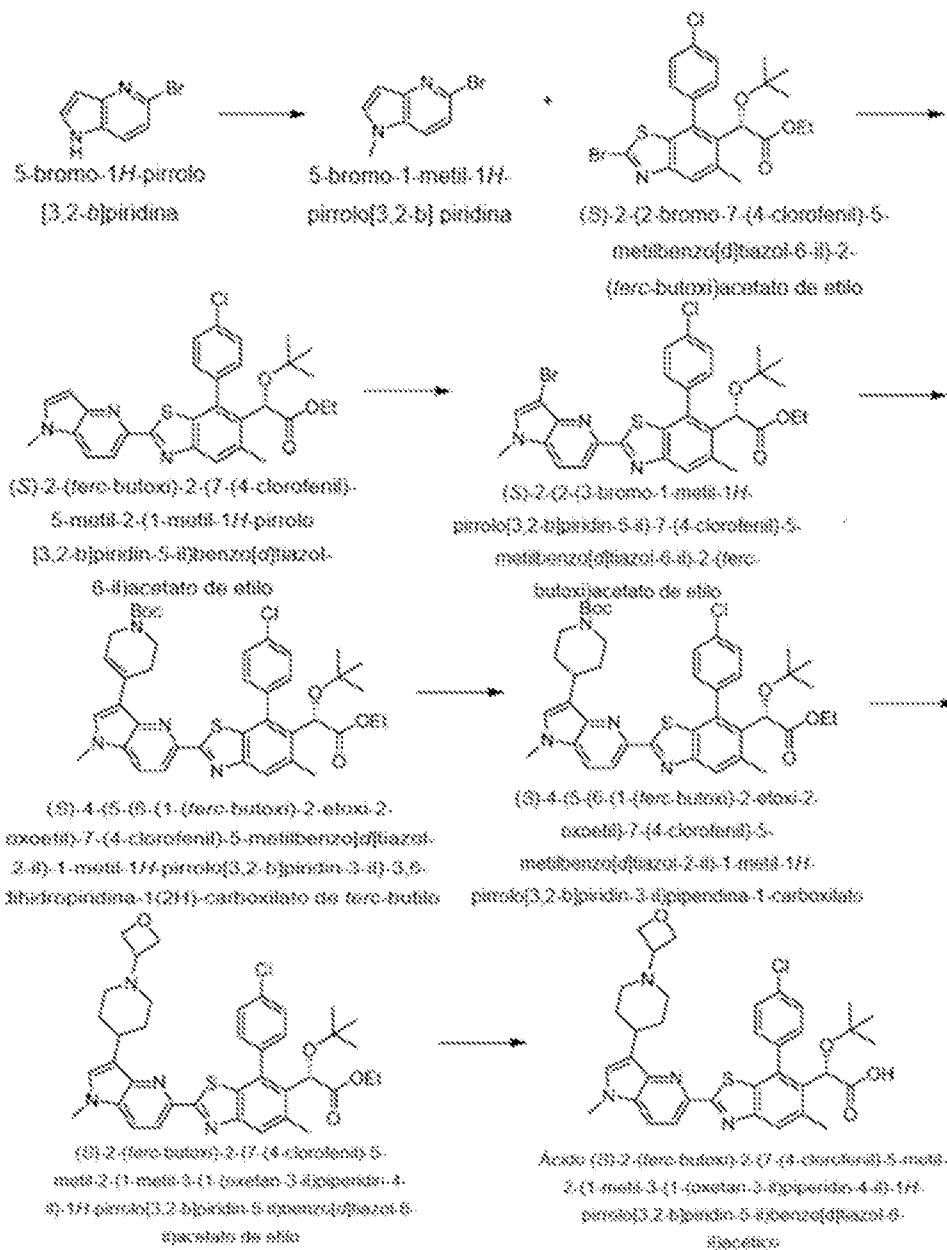
[0536] Preparación de 5-bromo-1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina: Una solución de 5-bromo-3-yodo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (150 mg, 0,445 mmol), 1-metilpiperazina (356,7 mg, 3,56 mmol), yoduro de cobre(I) (84,8 mg, 0,445 mmol), K₃PO₄ (378 mg, 1,78 mmol), 1,2-etanodiol (138 mg, 2,23 mmol) en alcohol isopropílico (5 mL) en tubos sellados se calentó a 70 °C durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y la solución se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título. LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₃H₁₅BrN₄: 309,1 (M+H)⁺; Encontrado: 309,1 (M+H)⁺.

[0537] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo: El compuesto del título se sintetizó de manera análoga para (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, usando 5-bromo-1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina en lugar de 4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₁ClN₅O₃S: 646,3 (M+H)⁺; Encontrado: 646,3 (M+H)⁺.

[0538] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético: A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo (57 mg, 0,088 mmol) en THF/CH₃OH (1,0 mL/1,0 mL) se añadió NaOH 2N (0,44 mL, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 minutos y el crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con 0-100 % acetonitrilo/H₂O con 0,1 % TFA para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 4H), 7,16

(s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80-3,10 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₇ClN₅O₃S: 618,2 (M+H⁺); encontrado 618,2 (M+H⁺).

Ejemplo 108. Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (108)



[0539] Preparación de 5-bromo-1-metil-1H-pirrólo[3,2-b]piridina: A una solución de 5-bromo-1H-pirrólo[3,2-b]piridina (1,02 g, 5,2 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (60 %, 0,21 g, 5,2 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió yodometano (322 µL, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se extinguió con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₈H₈BrN₂: 211,0 (M+H⁺); Se encontró 211,2 (M+H⁺).

[0540] Preparación de (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A una solución de 5-bromo-1-metil-1H-pirrólo[3,2-b]piridina (489 mg, 0,84 mmol), Pd(PPh₃)₄ (73 mg, 0,063 mmol), se añadió (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo (0,210 g, 0,42 mmol) en tolueno (3 mL) a 110 °C yoduro de cobre(I) (40,2 mg, 0,21 mmol) y hexa-n-butilditina (0,425 mL, 0,84 mmol) en tolueno (0,5 mL) a 110 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 110 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante CombiFlash (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₀H₃₁ClN₅O₃S: 548,2 (M+H⁺); encontrado 548,2 (M+H⁺).

[0541] Preparación de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (67 mg, 0,12 mmol) en DMF a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (22 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio y la capa orgánica se concentró y se purificó mediante CombiFlash (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₀H₃₀BrClN₃O₃S: 626,1 (M+H⁺); Se encontró 626,1 (M+H⁺).

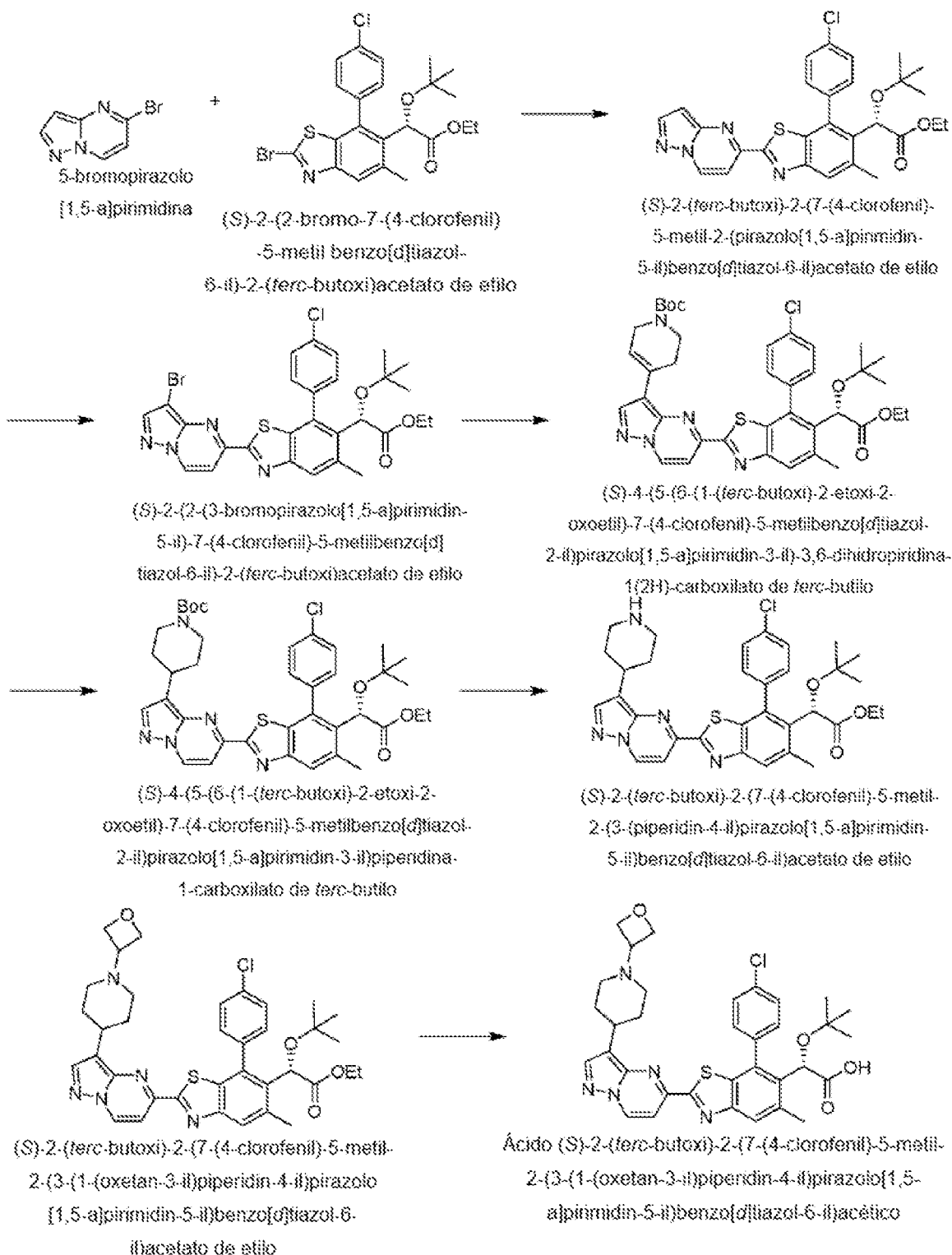
[0542] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (0,047 g, 0,075 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (25 mg, 0,083 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,008 mmol) y una solución de carbonato de sodio 2 M (0,11 mL, 0,22 mmol) en dioxano (1,0 mL) se calentó a 90 °C durante una hora. La LCMS mostró que la reacción fue incompleta. Se añadieron más 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (25 mg, 0,083 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0,008 mmol) y la reacción continuó durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₆ClN₄O₅S: 729,3 (M+H⁺)⁺ encontrado: 729,1.

[0543] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (22 mg, 0,030 mmol) y 5 % de rodio sobre alúmina (22 mg) en etanol (20 mL) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₈ClN₄O₅S: 731,3 (M+H⁺)⁺ encontrado: 731,2.

[0544] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (17 mg, 0,023 mmol) se añadió ácido clorhídrico 1,25 N en isopropanol. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. El pH se ajustó a pH 8 utilizando hidróxido de sodio 1M, se extrajo con acetato de etilo (2x), metanol al 15 % en diclorometano (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₀ClN₄O₃S: 631,2 (M+H⁺)⁺ encontrado: 631,3.

[0545] Una solución de amina libre (85 mg, 0,14), oxetan-3-ona (10 mg, 0,14 mmol), ácido acético (2 µL, 0,03 mmol) y cianoborohidruro de sodio (8,0 mg, 0,14 mmol) en metanol (1,0 mL) se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₃ClN₅O₄S: 688,3 (M+H⁺)⁺ encontrado: 687,4.

[0546] La preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo e hidróxido de sodio 2 M en THF/etanol se agitó a 60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se liofilizó para dar un polvo blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 s, 7,72 - 7,52 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,82 (m, 4H), 4,42 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₀ClN₄O₄S: 659,2 (M+H⁺)⁺ encontrado: 659,3.

Ejemplo 109. Preparación del ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (109)

[0547] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A una solución de 5-bromopirazolo[1,5-a]pirimidina (200 mg, 1,00 mmol), Pd(PPh₃)₄ (117 mg, 0,101 mmol), yoduro de cobre(I) (96 mg, 0,101 mmol) y hexa-*n*-butilditina (0,51 mL, 1,0 mmol) en tolueno (0,5 mL) a 110 °C se añadió (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (0,50 g, 1,0 mmol) en tolueno (3 mL) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante nueve horas a 110 °C y se enfrió a temperatura

ambiente. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de litio y se agitó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₈H₂₈ClN₄O₃S: 535,2 (M+H⁺); encontrado 535,2 (M+H⁺).

5 **[0548]** Preparación de (S)-2-(2-(3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (343 mg, 0,641 mmol) en diclorometano a -78 °C se añadió N-bromosuccinimida (114 mg, 0,641 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después de 0,5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio y la capa orgánica se concentró y se purificó mediante CombiFlash (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₈H₂₇BrClN₄O₃S: 613,1 (M+H⁺); encontrado 613,1 (M+H⁺).

15 **[0549]** Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (0,343 g, 0,559 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (190 mg, 0,615 mmol), Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0,048 mmol) y solución de carbonato de sodio 2 M (0,84 mL, 2,0 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 90 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₃ClN₅O₅S: 716,3 (M+H)⁺ encontrado: 716,0.

25 **[0550]** Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (96 mg, 0,13 mmol) y platino sobre carbón al 10 % (50 mg) en etanol (10 mL) y acetato de etilo (20 mL) que contenía unas gotas de ácido acético se agitó en atmósfera de hidrógeno durante un día. Se añadió platino sobre carbón al 10 % adicional (50 mg) y la reacción se agitó durante tres días. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₈ClN₅O₅S: 717,3 (M+H)⁺ encontrado: 714,0.

30 **[0551]** Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: A (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (18 mg, 0,025 mmol) se añadió ácido clorhídrico 1,25 N en isopropanol (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas. La reacción se extinguió con una solución saturada de bicarbonato de sodio, el pH se ajustó a pH 7 utilizando hidróxido de sodio 2 M, se extrajo con acetato de etilo (2x), metanol al 10 % en acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₇ClN₅O₃S: 618,2 (M+H)⁺ encontrado: 618,3.

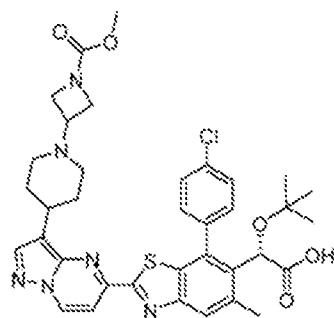
40 **[0552]** Una solución de amina libre (16 mg, 0,026), oxetan-3-ona (19 mg, 0,26 mmol), ácido acético (una gota) y cianoborohidruro de sodio (8,0 mg, 0,13 mmol) en metanol (1,0 mL) se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se liofilizó para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₁ClN₅O₄S: 674,3 (M+H)⁺ encontrado: 674,3.

45 **[0553]** Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo e hidróxido de sodio 2 M en THF/etanol se agitó a 60 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se liofilizó para dar un polvo blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) 8,92 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,79 (m, 4H), 4,38 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₇ClN₅O₄S: 646,2 (M+H)⁺ encontrado: 646,2.

55 Ejemplo 110. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (110)

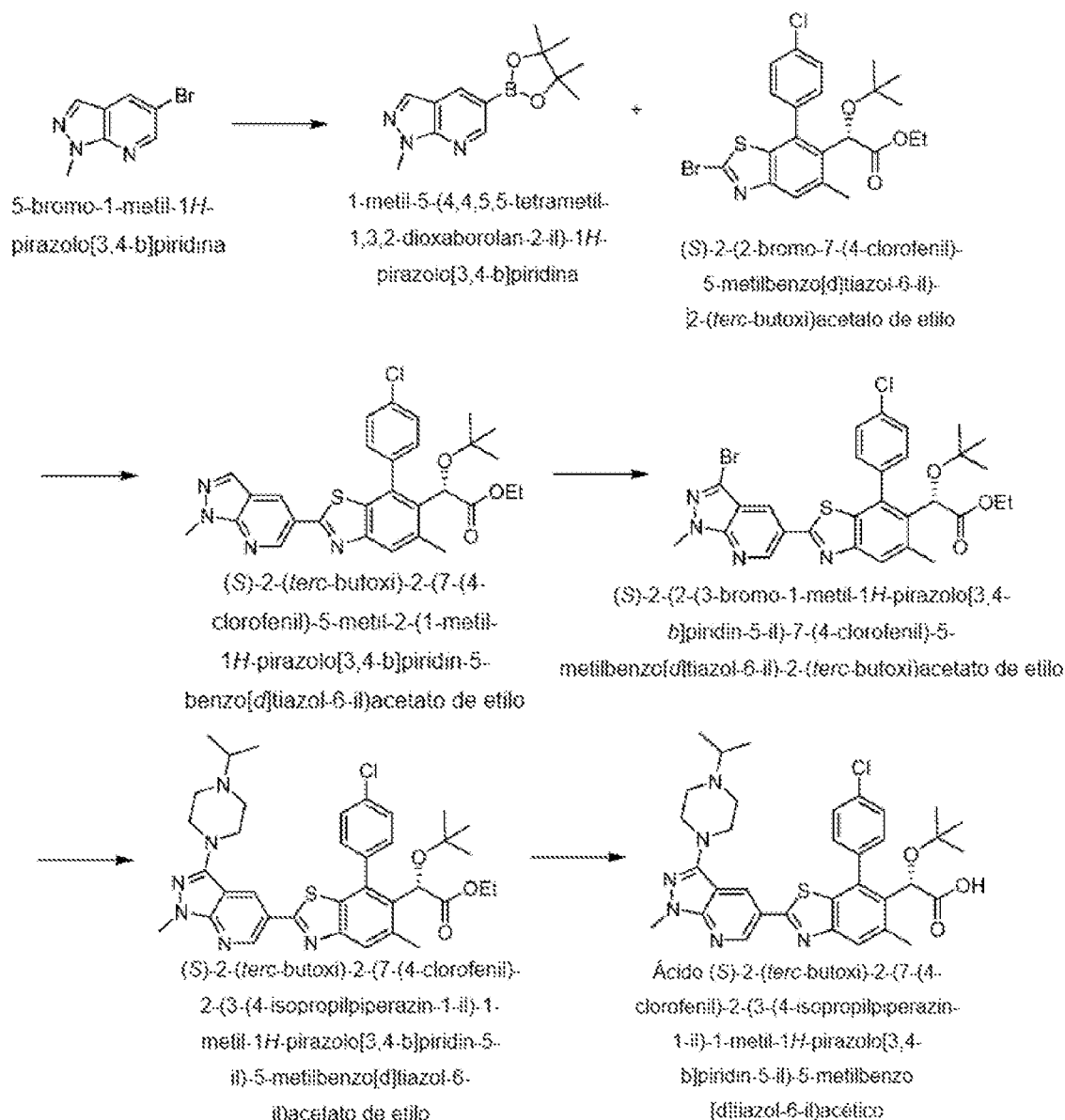
60

65



Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético

[0554] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de una manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,91 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,64- 7,51 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 4,37 - 4,20 (m, 4H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,35 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 2,13 (s, 1H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₇ClN₅O₄S: 703,2 (M+H)⁺ encontrado: 703,3.

Ejemplo 111. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (111)

[0555] Preparación de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazo[3,4-*b*]piridina: Una mezcla de 5-bromo-1-metil-1*H*-pirazo[3,4-*b*]piridina (3,04 g, 14,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,37 g, 17,0 mmol), PdCl₂(dppf) (0,992 g, 1 mmol) y acetato de potasio (3,52 g, 36 mmol) en dioxano se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₃H₁₉BN₃O₂: 260,2 (M+H)⁺ encontrado: 260,2 (M+H)⁺.

[0556] Preparación de (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-1*H*-pirazo[3,4-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una mezcla de (*S*)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (3,84 g, 8,0 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazo[3,4-*b*]piridina (2,0 g, 8,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,446 g, 0,39 mmol) en solución de carbonato de potasio 2 M (7,72 mL, 15 mmol) y dioxano (40 mL) se calentaron a 100 °C durante 1 hora. La reacción se detuvo, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₉H₃₀ClN₄O₃S: 549,2 (M+H)⁺ encontrado: 549,2.

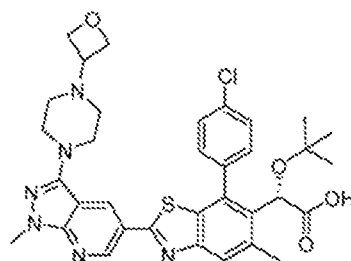
[0557] Preparación de (*S*)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: A una solución de (*S*)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-1*H*-

pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (450 mg, 0,82 mmol) en acetonitrilo (1,0 mL) se añadió 2,9-lutidina (286 µL, 2,5 mmol), seguido de bromo (393 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se extinguió con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (2x), la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₉H₂₉BrClN₄O₃S: 627,1 (M+H)⁺ encontrado: 627,12.

[0558] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (17 mg, 0,027 mmol), N-isopropilpiperazina (10 mg, 0,078 mmol), Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2 mg, 0,0027 mmol), 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (3 mg, 0,0054 mmol) y carbonato de cesio (26 mg, 0,081 mmol) en dioxano (1 mL) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (acetato de etilo/hexanos hasta 20 % de metanol en acetato de etilo) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₄ClN₆O₃S: 675,3 (M+H)⁺ encontrado: 675,3.

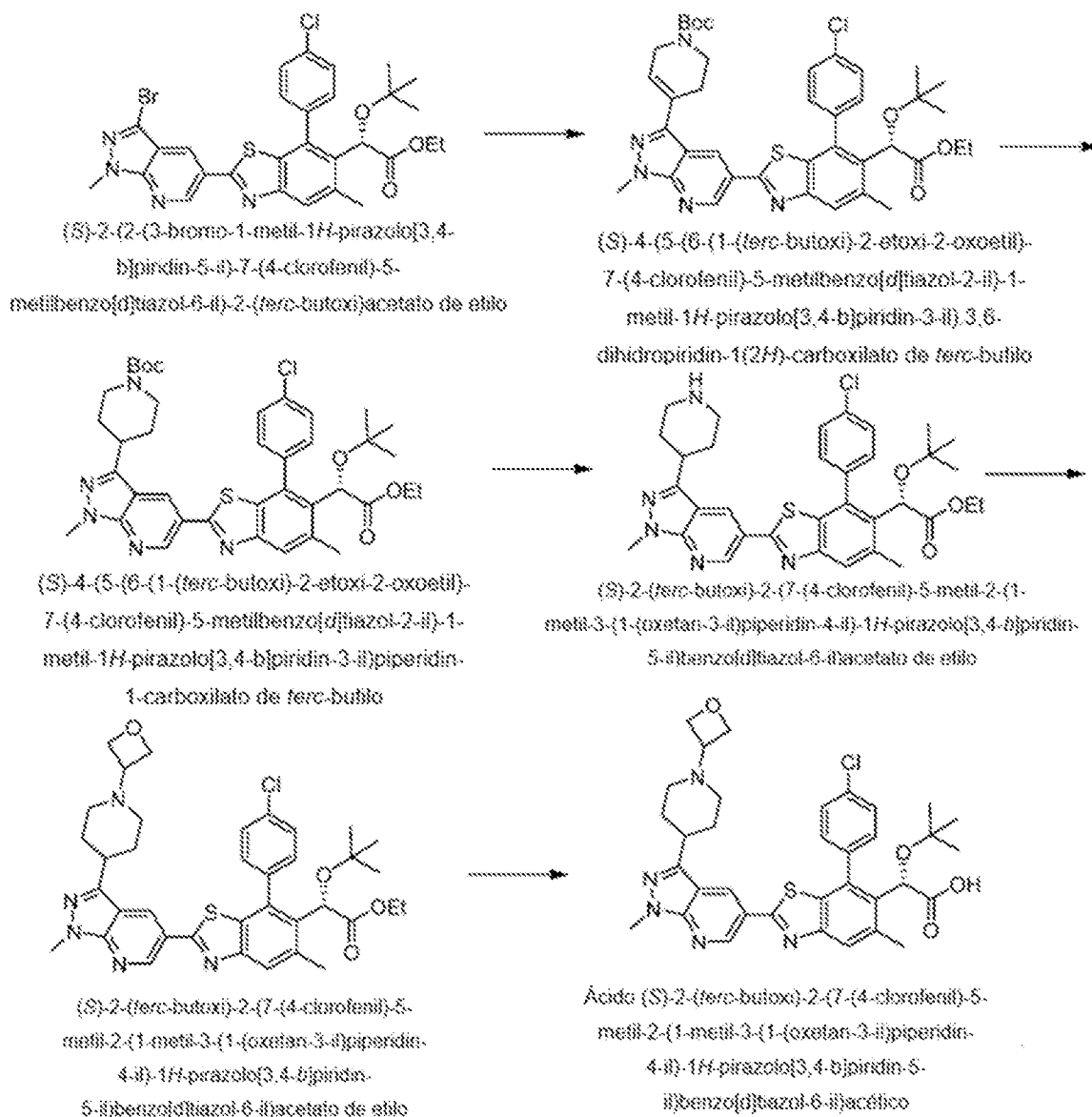
[0559] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (8 mg, 0,11 mmol) e hidróxido de sodio 2 M en THF/etanol (1 mL) se agitó a 60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se liofilizó para dar un polvo blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,15 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,62 (m, 3H), 3,42 (m, 6H), 2,62 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₄₀ClN₆O₃S: 675,3 (M+H)⁺ encontrado: 647,3.

Ejemplo 112. Preparación del ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (112)



Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético

[0560] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,12 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,98 - 4,81 (m, 4H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₆O₄S: 661,2 (M+H)⁺ encontrado: 661,2.

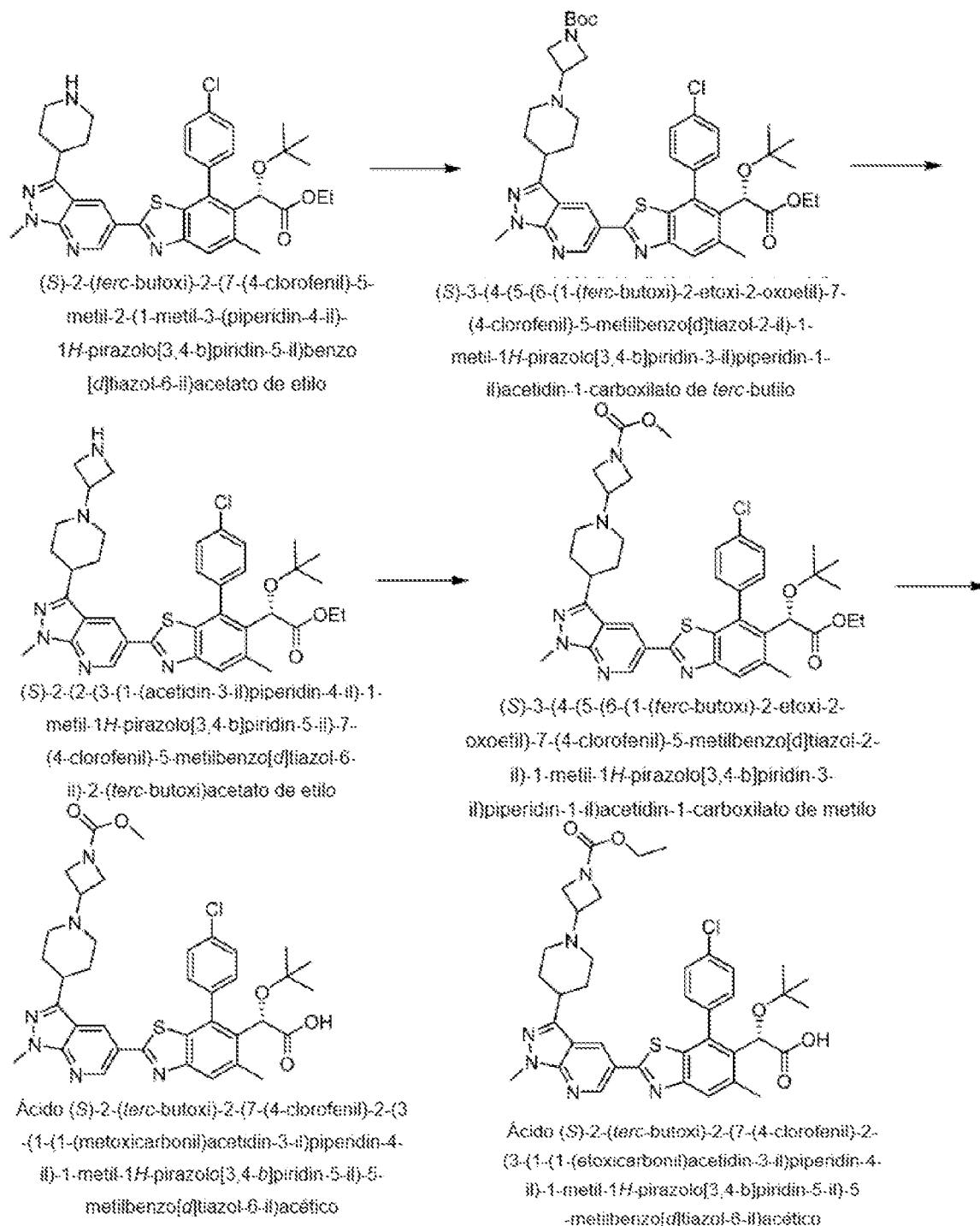
Ejemplo 113. Preparación de ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (113)

[0561] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*terc*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo (0,114 g, 0,18 mmol), se calentó a 100 °C durante dos horas 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (67 mg, 0,22 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,446 g, 0,39 mmol) y una solución de carbonato de sodio 2 M (0,27 mL, 0,55 mmol) en dioxano (1,0 mL). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio, capa orgánica secada (MgSO₄), filtrada, concentrada y purificada por CombiFlash (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₈ClN₅O₅S: 730,3 (M+H)⁺ encontrado: 730,0.

[0562] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*terc*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Una mezcla de (S)-4-(5-(6-(1-(*terc*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0,840 g, 1,15 mmol) y 5 % de rodio sobre alúmina (400 mg) en etanol se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se añadió rodio adicional al 5 % sobre alúmina (400 mg) y la reacción continuó durante un día. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₇ClN₅O₅S: 632,2 (M-Boc+H)⁺; encontrado: 632,3.

- 5 **[0563]** Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo: A (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (72 mg, 0,98 mmol) se añadió ácido clorhídrico 1,25 N en isopropanol. La mezcla de reacción se agitó durante 28 horas. El pH se ajustó a pH 7 utilizando hidróxido de sodio 1M, se extrajo con acetato de etilo (2x), metanol al 15 % en diclorometano (2x). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₇ClN₅O₅S: 632,2 (M+H)⁺ encontrado: 632,3.
- 10 **[0564]** Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo (28 mg, 0,040 mmol), oxetan-3-ona (25 mg, 0,40 mmol), ácido acético (5 µL, 0,08 mmol) y cianoborohidruro de sodio (12 mg, 0,2 mmol) en metanol (1,0 mL) se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x), metanol al 15 % en diclorometano (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (acetato de etilo/hexanos hasta metanol al 20 % en acetato de etilo) para dar el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₃ClN₅O₄S: 688,3 (M+H)⁺ encontrado: 688,3.
- 15 **[0565]** Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo e hidróxido de sodio 2 M en THF/etanol se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se liofilizó para dar un polvo blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,22 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,64 - 3,50 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₃₉ClN₅O₄S: 660,2 (M+H)⁺ encontrado: 660,3.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

Ejemplo 114A y 114B. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(metoxycarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético (114) y ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(etoxycarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético (115)



[0566] Preparación de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acetato de etilo (70 mg, 0,11 mmol), 3-oxoacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (95 mg, 0,55 mmol), ácido acético (6 μ L, 0,11 mmol) y cianoborohidruro de sodio (35 mg, 0,55 mmol) en metanol (1,0 mL) se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x), metanol al 15 % en diclorometano (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$: 787,3 (M+H)⁺ encontrado: 787,1.

[0567] Preparación de (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (47 mg, 0,060 mmol) en 1,25 N ácido clorhídrico en isopropanol se agitó durante dos días. Se ajustó el pH a pH 9 con hidróxido de sodio 2 M. La purificación por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) dio el producto deseado. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₄ClN₆O₃S: 687,3 (M+H)⁺ encontrado: 687,4.

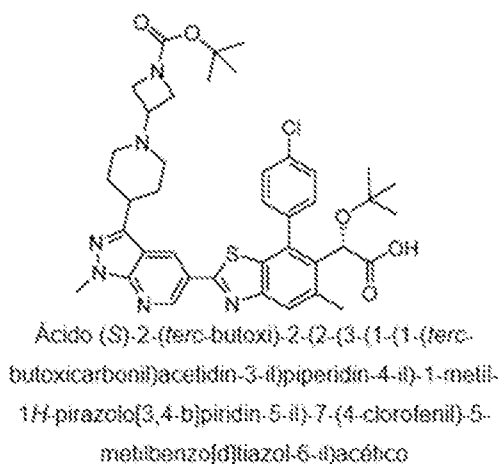
[0568] Preparación de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de metilo: A una solución de (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (15 mg, 0,022 mmol) en diclorometano (1,0 mL) se añadió NN-diisopropiletilamina (15 µL, 0,088 mmol) a 100 °C, seguido de cloroformiato de metilo (3 µL, 0,044 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante cinco minutos y luego se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para obtener el producto deseado. LCMS ESI⁺: calculado para C₃₉H₄₆ClN₆O₅S: 745,3 (M+H)⁺ encontrado: 745,3.

[0569] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético y ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(etoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético: Una solución de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de metilo (10 mg, 0,013 mmol) e hidróxido de sodio 2 N (67 µL, 0,13 mmol) en THF/EtOH (1,0 mL) se calentó a 60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se liofilizó para dar un polvo blanquecino.

[0570] Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético: RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,23 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 - 7,54 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 4,36 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 4,27 - 4,12 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (m, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,42 - 2,22 (m, 4H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₂ClN₆O₅S: 717,3 (M+H)⁺ encontrado: 717,3.

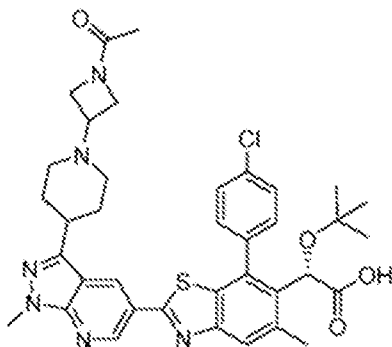
[0571] Ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(etoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético: RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,24 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 - 7,57 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,25 - 4,07 (m, 5H), 4,05 (s, 3H), 3,71-3,50 (m, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₄ClN₆O₅S: 731,3 (M+H)⁺ encontrado: 731,3

Ejemplo 115. Preparación del ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-(1-(1-(*tert*-butoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético (116)



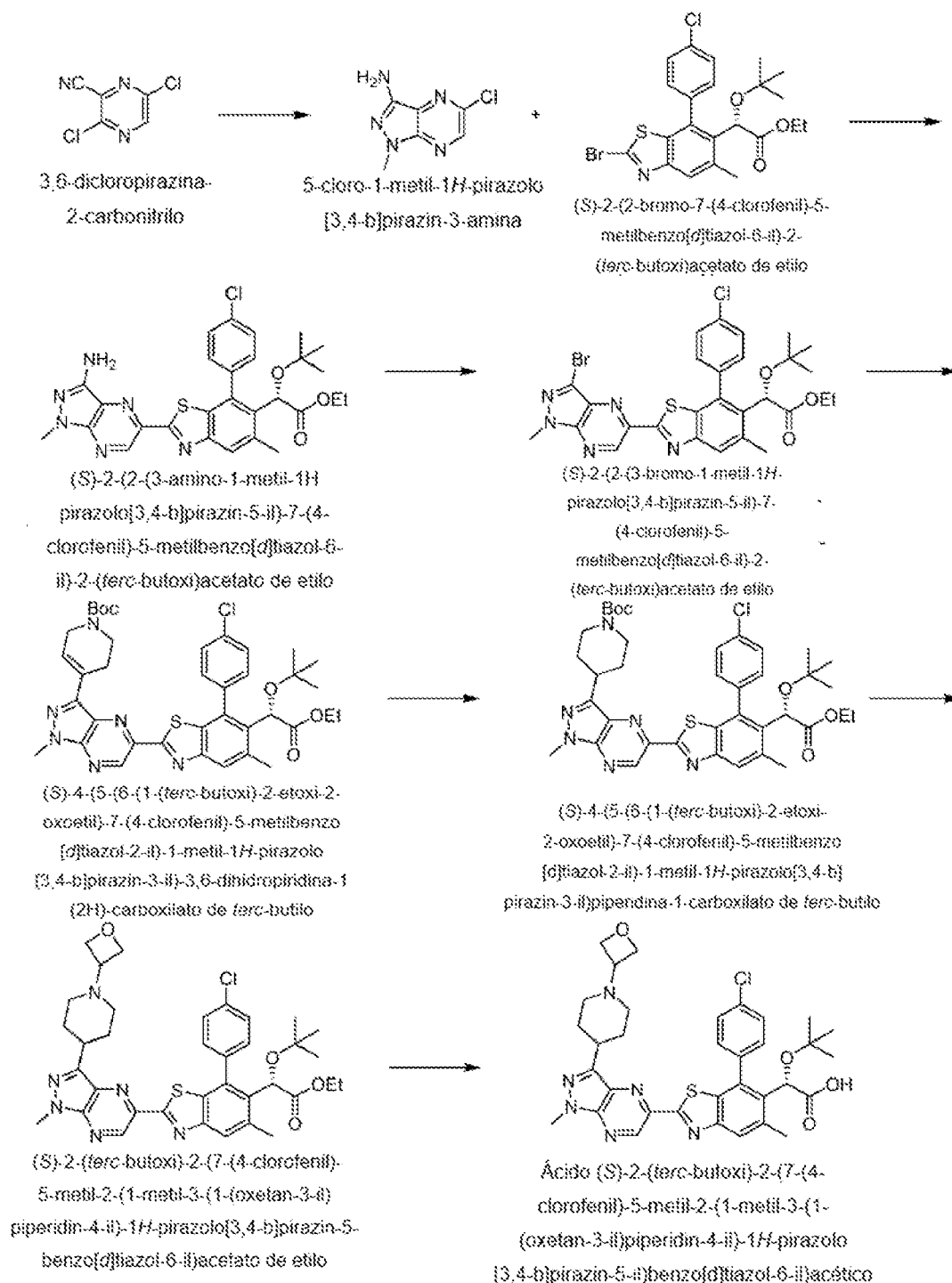
[0572] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(2-(3-(1-(1-(*tert*-butoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)acético. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 9,24 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 - 7,57 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,15 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,28 (s, 1H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₀H₄₈ClN₆O₅S: 759,3 (M+H)⁺ encontrado: 759,1.

Ejemplo 116. Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (117)



Ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético

[0573] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético: preparado de manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,63 - 4,54 (m, 3H), 4,45 (dd, J = 11,0, 4,2 Hz, 3H), 4,39 - 4,28 (m, 3H), 4,24 - 4,15 (m, 3H), 4,10 (s, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,62 (s, 4H), 2,44 (d, J = 14,6 Hz, 4H), 2,24 (s, 2H), 1,94 (s, 4H), 0,98 (s, 9H); LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₂ClN₆O₄S: 701,3 (M+H)⁺ encontrado: 701,3.

Ejemplo 117. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)acético (118)

[0574] Preparación de 5-cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-amina: A una solución de 3,6-dicloropirazin-2-carbonitrilo (1,088 g, 6,25 mmol) en tolueno (12 mL) a 0 °C se añadió gota a gota metilhidrazina (362 μ L, 6,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0 °C. La LCMS no muestra material de partida. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante CombiFlash (120 g de oro, 10 - 45 % de EtOAc/Hex) para dar un producto impuro. Se cristalizó en acetona/hexano caliente para dar dos cosechas de 5-cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-amina. LCMS-ESI⁺: calculado para C₆H₇ClN₅: 184,0 (M+H)⁺ encontrado: 184,2 (M+H)⁺.

[0575] Preparación de (*S*)-2-(2-(3-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[*d*]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-amina (100 mg, 0,545 mmol), bis(pinacolato)diboro (160 mg, 0,708 mmol), PdCl₂(Amphos)₂ (39 mg, 0,054

mmol) y propionato de potasio (274 mg, 2,45 mmol) y se lavó con nitrógeno. Se añadió dioxano desgasificado (5,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se burbujó durante 5 minutos, luego se calentó a 85 °C durante 3 h. La LCMS mostró la masa de producto deseada para 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-amina. La mezcla de reacción se enfrió a ~50 °C.

[0576] A la mezcla de reacción anterior, se añadieron carbonato de potasio 2 M (1,7 mL, 3,36 mmol) y (S)-2-(2-bromo-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (222 mg, 0,447 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C. Después de 2 h, la LCMS mostró la masa de producto deseada. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc/salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (12 g de oro, 0-50 % EtOAc/hex) hasta obtener una película amarilla. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₈H₃₀ClN₆O₃S: 565,2 (M+H)⁺ encontrado: 565,2 (M+H)⁺.

[0577] Preparación de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: A una solución de (S)-2-(2-(3-amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (136 mg, 0,240 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió bromuro cúprico (64 mg, 0,29 mmol), seguido de nitrito de *tert*-butilo (43 µL, 0,36 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. El análisis por LCMS muestra una conversión casi completa. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera/sulfito de sodio, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (12 Gold, 0 - 30 % EtOAc/Hex) para dar un sólido amarillo. LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₈H₂₅BrClN₅O₃S: 628,1 (M+H)⁺ encontrado: 628,2 (M+H)⁺.

[0578] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de (S)-2-(2-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (110 mg, 0,176 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato (81 mg, 0,264 mmol) y paladio (0) tetrakis(trifenilfosfina) (30 mg, 0,026 mmol) en carbonato de potasio 2 M (0,26 mL, 0,53 mmol) y dioxano (2,0 mL) se roció con nitrógeno durante 5 minutos y luego se calentó a 80 °C. Después de 4 horas, se añadieron más 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (81 mg, 0,264 mmol) y carbonato de potasio 2 M (0,26 mL, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 1 hora, la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (12 g, oro, 0 - 30 % EtOAc/Hex) para dar una espuma amarilla. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₄ClN₆O₅S: 731,3 (M+H)⁺ encontrado: 731,0 (M+H)⁺.

[0579] Preparación de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (pureza del 90 %, 133 mg, 0,164 mmol) y se agitó rodio sobre alúmina (130 mg, 0,063 mmol) en etanol (5,0 mL) bajo atmósfera de hidrógeno durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, se concentró y se purificó mediante CombiFlash (12 g, oro, 0 - 30 % EtOAc/Hex) para dar una película amarilla. LCMS ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₆ClN₆O₅S: 733,3 (M+H)⁺ encontrado: 733,1 (M+H)⁺.

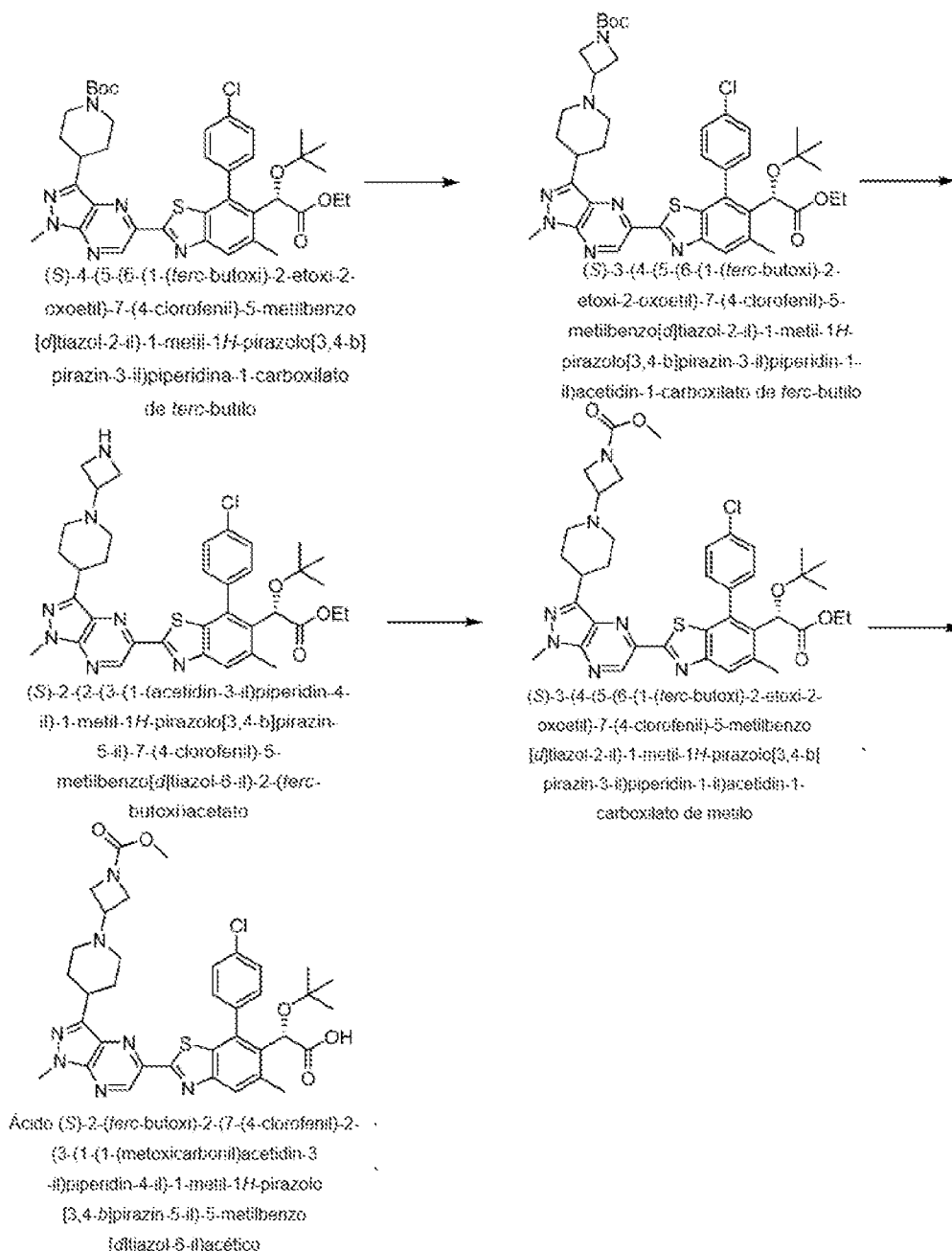
[0580] Preparación de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo: Una solución de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,11 mmol) en HCl al 1,25 en isopropanol (4,4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La HPLC mostró un -50 % de finalización. La mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo más (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidina-1-carboxilato. La mezcla se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[0581] La mezcla anterior se disolvió en etanol (1,5 mL) y se añadieron 3-oxetanona (36 µL, 0,57 mmol), ácido acético (16 µL, 0,28 mmol) y cianoborohidruro de sodio (36 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La LCMS mostró una conversión casi completa. La reacción se extinguió con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (4 g, oro, 0 - 20 % MeOH/EtOAc) para dar el producto deseado puro. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₂ClN₆O₄S: 689,3 (M+H)⁺ encontrado: 689,3 (M+H)⁺.

[0582] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: Una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (31,7 mg, 0,046 mmol) e hidróxido de sodio 5M (92 µL, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano (1,2 mL) y metanol (0,2 mL) se agitó a 50 °C durante 4 horas. La LCMS mostró una conversión incompleta. Se añadió más hidróxido de sodio 5M (92 µL, 0,46 mmol) y se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMF (0,5 mL) y se concentró

a ~0,7 mL. La mezcla resultante se diluyó con metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se liofilizó para dar un polvo blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,56 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 - 7,49 (m, 4H), 5,29 (s, 1H), 4,86 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 4,54 - 4,40 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,77 - 3,53 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,33 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 1,02 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₄H₃₈ClN₆O₄S: 661,2 (M+H)⁺ encontrado: 661,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 118. Preparación del ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (119)



[0583] Preparación de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una solución de (S)-4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (47 mg, 0,064 mmol) en 1,25 HCl en isopropanol (2,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se extinguió con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar una mezcla cruda que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[0584] La mezcla anterior se disolvió en etanol (1,5 mL), y se añadieron N-Boc 3-oxoacetidina (102 mg, 0,59 mmol), ácido acético (17 µL, 0,297 mmol) y cianoborohidruro de sodio (37 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante

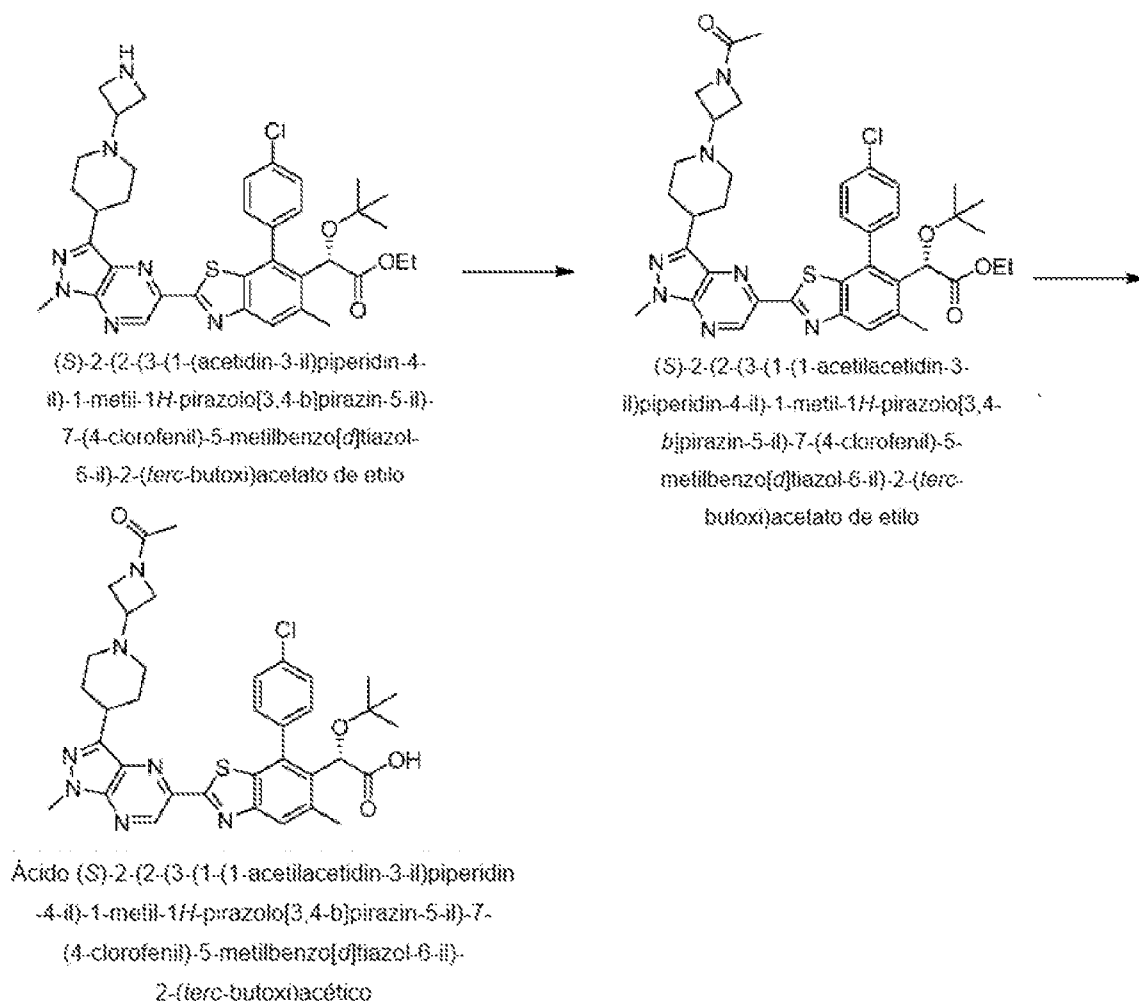
3 horas. La LCMS mostró una conversión casi completa. La reacción se extinguió con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (4 g, oro, 0 - 20 % de MeOH/EtOAc) para dar el producto deseado puro. LCMS-ESI⁺: calculado para C₄₁H₅₁ClN₇O₅S: 788,3 (M+H)⁺ encontrado: 788,1 (M+H)⁺.

[0585] Preparación de (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: A un matraz que contenía (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (25 mg, 0,032 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno 1,25 M en isopropanol (1,2 mL, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche para dar una mezcla amarilla. La LCMS muestra - 50 % de finalización. Se añadió diclorometano (1,2 mL) y la mezcla de reacción continuó durante 8 horas. Se añadió cloruro de hidrógeno 1,25 M adicional en isopropanol (1,2 mL, 1,5 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La HPLC mostró ~80 % de finalización. La reacción se extinguió con bicarbonato de sodio sólido y se agitó durante 5 minutos. Se añadió agua y la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y salmuera. La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, se secó al vacío y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₃ClN₇O₃S: 688,3 (M+H)⁺ encontrado: 688,3 (M+H)⁺.

[0586] Preparación de (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de etilo: A una solución de (S)-2-(2-(3-(1-(acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato (11 mg, 0,012 mmol) en diclorometano (1,0 mL) se añadió diisopropiletilamina (21 µL, 0,12 mmol), seguido de cloroformiato de metilo (5 µL, 0,062 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se extinguió con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano (2x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (4 g, oro, 0 - 40 % hex/(20 % MeOH/EtOAc) para dar una película amarilla, más una impureza. La mezcla se purificó mediante Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) y las fracciones que contenían el producto se concentraron para eliminar los componentes orgánicos, se alcalinizaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajeron con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se secó para dar una película incolora. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₈ClN₇O₅S: 746,3 (M+H)⁺ encontrado: 746,3 (M+H)⁺.

[0587] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(metoxycarbonil)acetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: se agitaron (S)-3-(4-(5-(6-(1-(*tert*-butoxi)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)piperidin-1-il)acetidin-1-carboxilato de metilo (5,9 mg, 0,01 mmol) e hidróxido de sodio 5M (10 µL, 0,05 mmol) en THF (1,0 mL) y MeOH (0,1 mL) a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (0,5 mL) y se concentró a ~0,5 mL, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se liofilizó para dar un polvo blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,53 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 2H), 4,14 (s, 4H), 3,72 (s, 4H), 3,59 (br s, 1H), 3,15 (br s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,51 (s, 2H), 2,29 (s, 1H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₁ClN₇O₅S: 718,3 (M+H)⁺ encontrado: 718,2 (M+H)⁺.

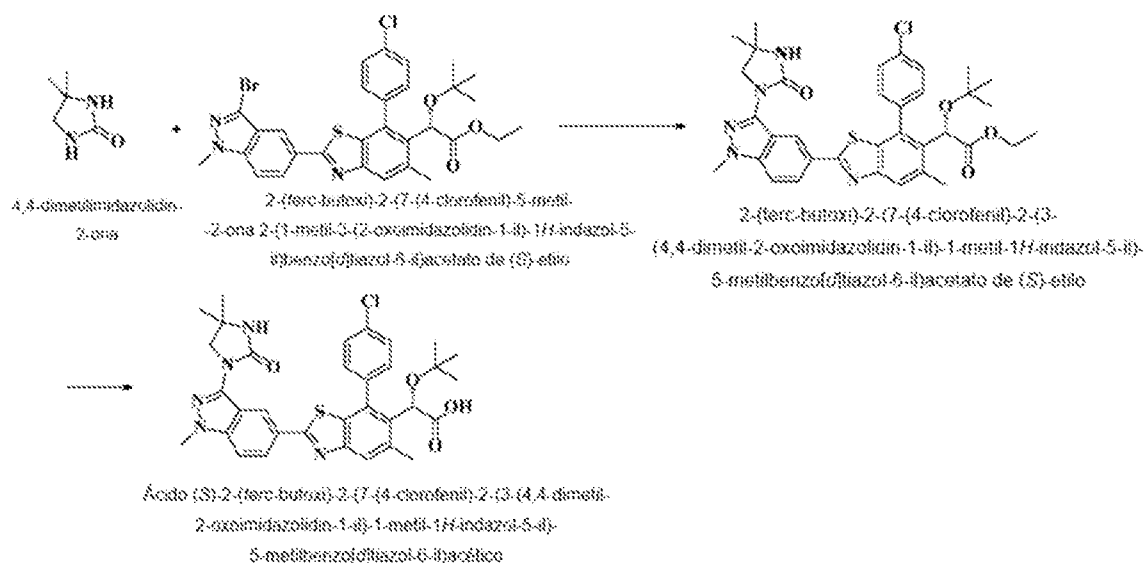
Ejemplo 119. Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético (120)



[0588] Preparación de (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo: A una solución de (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (11 mg, 0,012 mmol) en diclorometano (1,0 mL) se añadió diisopropiletilamina (21 µL, 0,12 mmol), seguido de cloruro de acetilo (4 µL, 0,062 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, luego se extinguió con solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano (2x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CombiFlash (4 g, oro, 0 - 40 % hex/(20 % MeOH/EtOAc) para dar una película amarilla. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₈ClN₇O₄S: 730,3 (M+H)⁺ encontrado: 730,4 (M+H)⁺.

[0589] Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acético: (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilacetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]pirazina-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de etilo (7,5 mg, 0,01 mmol) e hidróxido de sodio 5M (10 µL, 0,05 mmol) en THF (1,0 mL) y MeOH (0,1 mL) se agitaron a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (0,5 mL) y se concentró a - 0,5 mL, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se liofilizó para dar un polvo blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,53 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,65 - 7,46 (m, 3H), 5,25 (s, 1H), 4,65 - 4,50 (m, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 1H), 4,23 - 4,04 (m, 5H), 3,86 - 3,50 (m, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,52 (br s, 2H), 2,30 (s, 1H), 1,94 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₆H₄₁ClN₇O₄S: 702,3 (M+H)⁺ encontrado: 702,2 (M+H)⁺.

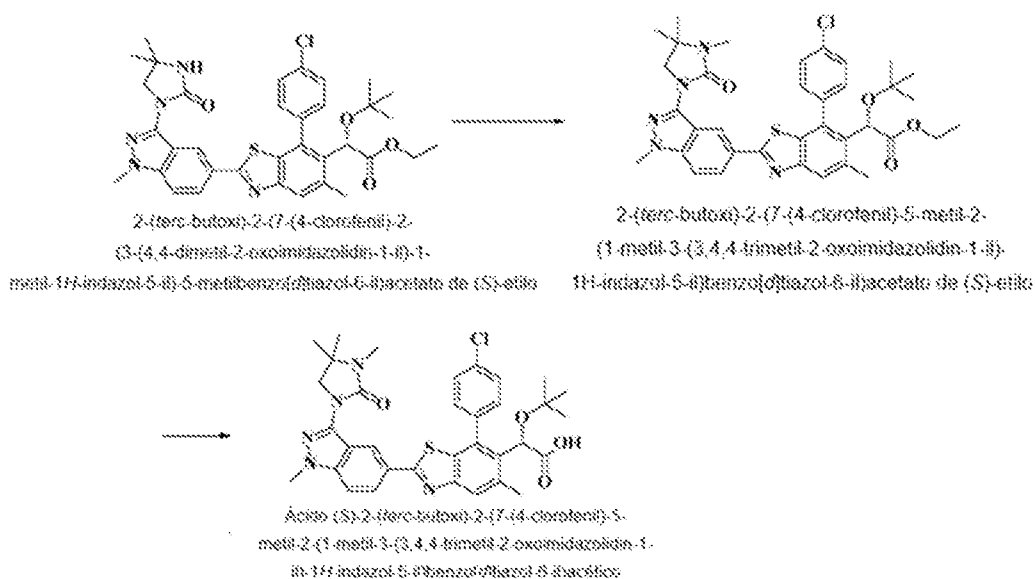
Ejemplo 120. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (121)



[0590] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: preparado de una manera similar a 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo excepto que se utiliza 4,4-dimetilimidazolidin-2-ona en lugar de imidazolidin-2-ona.

[0591] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 9,08 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 - 7,51 (m, 4H), 7,47 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 2,79 - 2,45 (m, 3H), 1,52 - 1,30 (m, 6H), 0,99 (s, 9H).

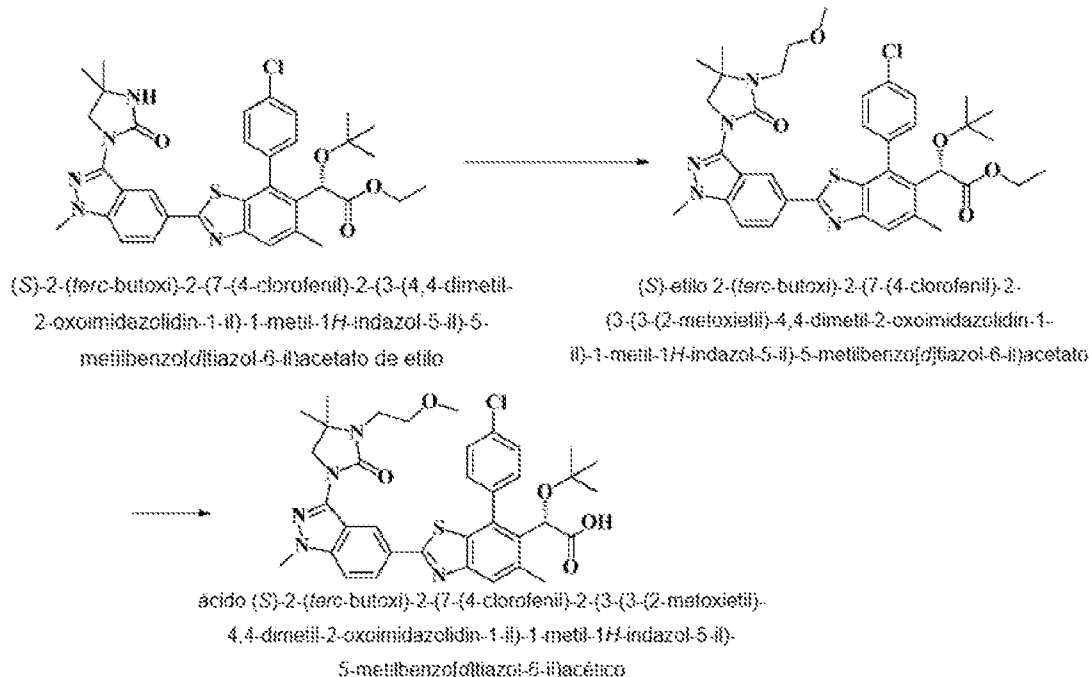
Ejemplo 121. Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3,4,4-trimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético (122)



[0592] Preparación de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3,4,4-trimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo: preparado de manera similar a 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo.

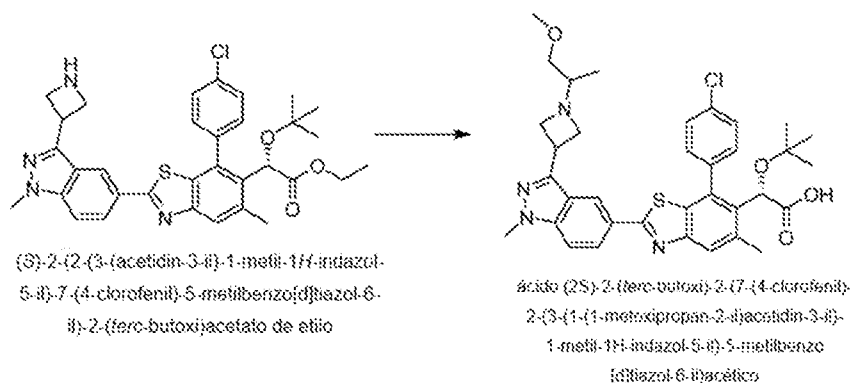
[0593] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3,4,4-trimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3,4,4-trimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1*H*-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 9,14 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 - 7,55 (m, 3H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,58 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 1,9 Hz, 6H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 122. Preparación del ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (123)



[0594] Preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: preparado de una manera similar al ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético excepto que se utiliza 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo en lugar de 2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato de (S)-etilo. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 9,08 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,52 (m, 3H), 7,46 - 7,34 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,37 (d, J = 17,6 Hz, 6H), 2,55 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 1,9 Hz, 6H), 0,99 (s, 9H).

Ejemplo 123. Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-metoxipropan-2-il)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético (124)

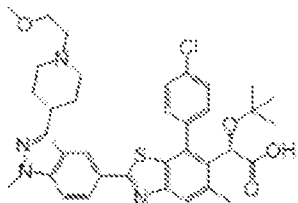
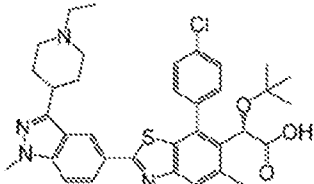


[0595] Preparación de ácido (2S)-2-(*tert*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-metoxipropan-2-il)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético: A un matraz que contenía ¼ del (S)-2-(2-(3-(acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-

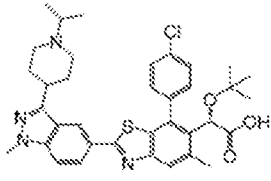
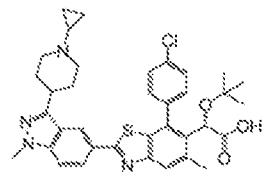
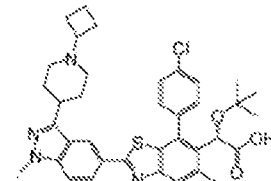
indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(*terc*-butoxi)acetato de etilo crudo anterior se añadieron metanol (2 mL), metoxiacetona (0,1 mL, 1,077 mmol) y se agitó en un baño a 0 °C como cianoborohidruro de sodio (30 mg, 0,477 mmol) y ácido acético (1 gota). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se concentraron y se secaron al vacío durante 30 min. LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₇H₄₄ClN₄O₄S: 675,28 (M+H)⁺ encontrado: 675,39 (M+H)⁺.

[0596] El residuo anterior se disolvió en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) antes de NaOH 2 N (1 mL) se añadió. La mezcla resultante se agitó en un baño precalentado a 70 °C durante 2 h y la mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N (~1,05 mL) y se concentró hasta casi sequedad. El residuo se trituró con MeOH (~1,5 mL) y la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado resultante se purificó por Gilson HPLC (columna Phenomenex Gemini 250x21,2 10u C18, 30 - 60 % ACN/H₂O + 0,1 % TFA) para dar una mezcla diastereomérica de ácido (2*S*)-2-(*terc*-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-metoxipropan-2-il)acetidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético después de la liofilización. RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,19 - 8,10 (m, 1H), 7,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,69 - 4,33 (m, 5H), 4,08 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,77 - 3,42 (m, 3H), 3,37 (cuatro, 3H), 2,57 (dos, 3H), 1,28 (cuatro d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₅H₄₀ClN₄O₄S: 647,25 (M+H)⁺ encontrado: 647,35 (M+H)⁺.

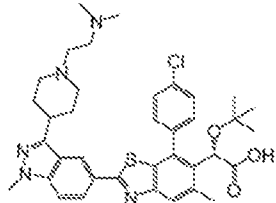
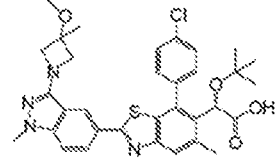
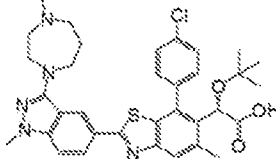
Ejemplo 124. Caracterización ejemplar de compuestos:

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	125	Ácido (S)-2-(<i>terc</i> -butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	661,3 (M+H) ⁺	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,28 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,59 - 7,42 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,48 (s, 0H), 3,36 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,48 - 2,08 (m, 4H), 1,37 - 1,09 (m, 6H), 0,99 (s, 9H), 0,85 (t, J = (9,5 Hz, 4H).	A
	126	Ácido (S)-2-(<i>terc</i> -butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-etilpiperidin-4-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	631,4 (M+H) ⁺	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,34 - 8,17 (m, 1H), 8,05 - 7,90 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 5,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 3,83 - 2,65 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,23 (d, J = 16,6 Hz, 4H), 1,34 (dt, J = 15,3, 7,2 Hz, 3H), 0,93 (s, 9 h)	A

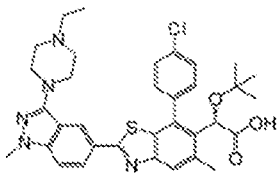
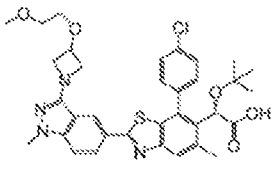
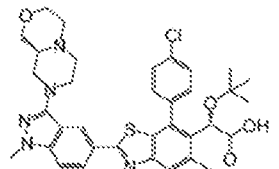
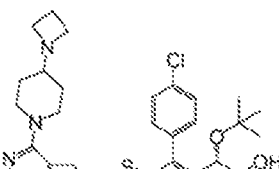
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	127	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	645,4 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,64 (d, J = 220,5 Hz, 1H), 8,42 - 8,20 (m, 1H), 8,06 (ddd, J = 30,3, 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,33 (m, 1H), 5,32 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 3,81 - 2,85 (m, 6H), 2,79-2,60 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,39 - 2,17 (m, 2H), 2,01 (dd, J = 99,3, 1,3 Hz, 1H), 1,40 (dd, J = 16,3, 6,6 Hz, 6H), 1,26 (s, 2H), 1,01 (s, 9H).	A
	128	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	643,44 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,45 (s, 1 H), 8,11 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,74 - 7,65 (m, 1 H), 7,67 - 7,52 (m, 4 H), 5,26 (s, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,81 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 3,42 (t, J = 12,8 Hz, 2 H), 2,90 (dt, J = 12,2, 6,2 Hz, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,36 (d, J = 14,5 Hz, 2 H), 2,17 (q, J = 12,5 Hz, 2 H), 1,09 - 0,98 (m, 4 H), 0,98 (s, 9 H)	A
	129	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	657,49 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,46 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 1 H), 7,66 - 7,58 (m, 4 H), 5,26 (s, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,74 (p, J = 8,1 Hz, 1 H), 3,64 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 3,56 - 3,42 (m, 1 H), 3,02 (t, J = 12,8 Hz, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,47 - 2,31 (m, 4 H), 2,31 - 2,07 (m, 4 H), 2,00 - 1,80 (m, 2 H), 0,98 (d, J = 1,9 Hz, 9 H)	A

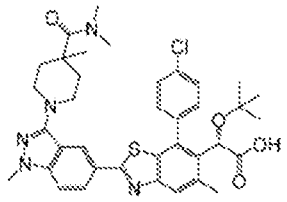
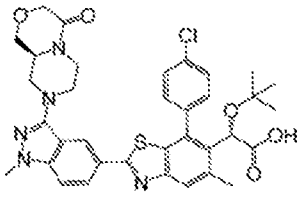
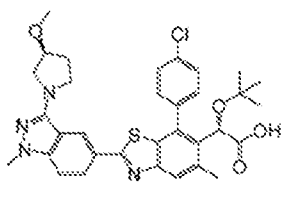
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	130	Ácido (S)-2-(terc-butoxi-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	673,54 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,47 - 8,45 (m, 1 H), 8,11 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,72 - 7,66 (m, 1 H), 7,66 - 7,56 (m, 4 H), 5,26 (s, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,75 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 3,67 (s, 4 H), 3,63 - 3,49 (m, 1 H), 3,42 - 3,31 (m, 2 H), 3,01 (s, 6 H), 2,62 (s, 3 H), 2,46 - 2,36 (m, 2 H), 2,38 - 2,22 (m, 2 H), 0,98 (s, 9 H)	A
	131	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	619,3 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,40 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,46 - 4,08 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,25 (s, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,86 (dt, J = 13,7, 4,1 Hz, 3H)	B
	132	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	632,2 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,20 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 5H), 3,77 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,25 (m, 4H), 1,01 (s, 10H), 0,90 (d, J = 19,8 Hz, 1H).	B

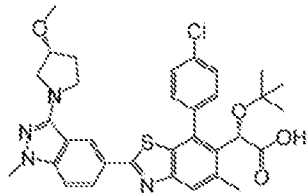
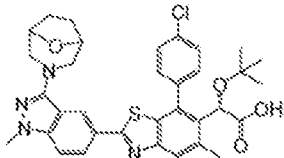
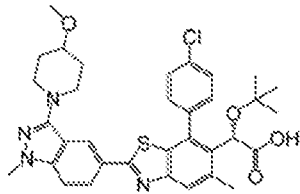
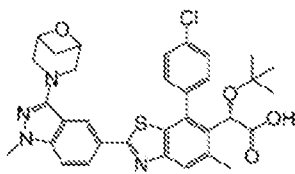
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	133	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-etilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	632,2 (M+H) ⁺	RMN 1H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 4H), 5,24 (s, 1H), 4,11 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (s, 1H), 3,37 - 3,25 (m, 10H), 2,61 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H)	B
	134	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-(2-metoxietoxiacetil-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	649,2 (M+H) ⁺	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,24 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 5H), 7,22 (s, 2H), 5,31 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 4,51 (s, 3H), 4,16 (d, J = 24,0 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 9,9 Hz, 5H), 3,68 - 3,52 (m, 5H), 3,40 (s, 4H), 2,59 (d, J = 17,5 Hz, 6H), 1,14 (s, 3H), 1,01 (s, 16H), 0,86 (d, J = 17,0 Hz,	D
	135	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((R)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	660,2 (M+H) ⁺	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,42 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,05 (dd, J = 12,3, 4,9 Hz, 4H), 3,93 (s + m, 4H), 3,65 (tt, J = 22,1, 12,0 Hz, 4H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 3,25 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,1, 7,7 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 1H).	D
	136	Ácido (S)-2-(2-(3-(4-(azetidín-1-il)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acético	658,32 (M+H) ⁺		D

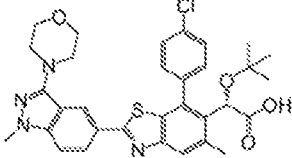
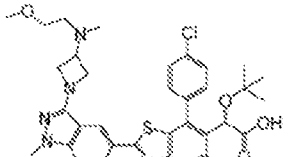
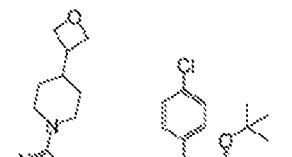
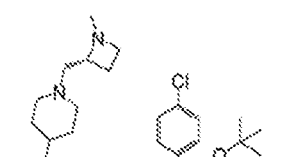
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	137	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-(dimetilcarbamoil)-4-metilpiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	688,20 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,43 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,11 - 7,92 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,73 - 7,65 (m, 1 H), 7,65 - 7,51 (m, 4 H), 5,25 (s, 1 H), 4,30 - 3,37 (m, 7 H), 3,10 (s, 6 H), 2,61 (s, 3 H), 2,52 - 2,29 (m, 2 H), 1,93 - 1,66 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H)	D
	138	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-J-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((S)-4-oxohexahidropirazin[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	674,27 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,44 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,42 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,64 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 3H), 4,03 - 3,84 (m, 6H), 3,71 (dd, J = 12,0, 7,3 Hz, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 3,05 - 2,81 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 0,98 (s, 9H)	D
	139	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	619,2 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, acetónitrilo-d3) δ 8,42 - 8,35 (m, 1H), 8,11 (s, 0H), 7,99 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,60 (s, 3H), 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 - 3,56 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,27 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 3H), 1,12 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H).	D

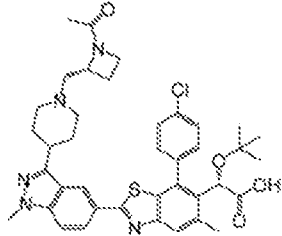
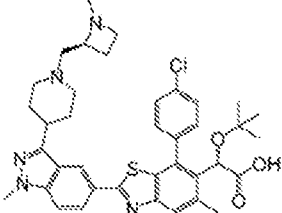
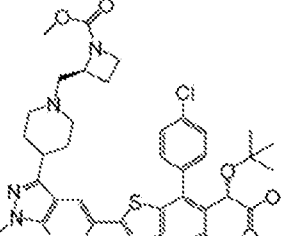
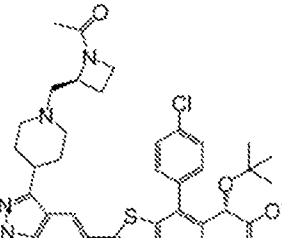
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	140	Ácido (S)-2-(terc-butoxi-J-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	619,2 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, acetónitrilo-d ₃) δ 8,44 - 8,37 (m, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 - 7,54 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 4,17 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,58 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 26,3 Hz, 2H), 1,65 - 1,48 (m, 1H), 0,99 (s, 9H), 0,94 - 0,81 (m, 3H).	D
	141	Ácido (2S)-2-(2-(3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octa n-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acético	631,3 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,02 - 7,86 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,81 - 3,69 (m, 3H), 3,37 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,41 - 2,26 (m, 2H), 2,18 - 1,97 (m, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 2H).	B
	142	Ácido (S)-2-(terc-butoxi-J-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	633,3 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,37 - 8,29 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,24 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 - 3,70 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,16 (ddt, J = 13,0, 9,8, 3,5 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,18 - 1,64 (m, 4H), 1,25 (s, 1H), 1,00 (s, 9H).	B
	143	Ácido (2S)-2-(2-(3-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acético	617,3 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,66 (s, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,59 - 7,41 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,84 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,43 - 3,24 (m, 1H), 2,58 (s, 4H), 2,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H).	B

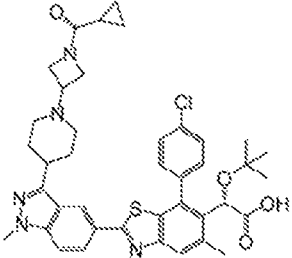
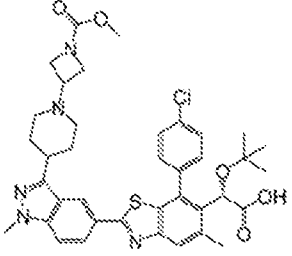
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	144	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-morfolino-1Hindazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	605,3 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,06 - 3,83 (m, 6H), 3,55 (t, J = 3,8 Hz, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,01 (s, 9H).	B
	145	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(3-((2-metoxietil)(metil)amino)azetidín-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	662,3 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,10 - 8,00 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (dd, J = 5,6, 3,6 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,89 (s, 2H), 0,85 (s, 9H).	D
	146	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	659,3 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,84 (dd, J = 7,9, 6,1 Hz, 2H), 4,56 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,20 - 2,95 (m, 2H), 2,87 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,03 - 1,85 (m, 1H), 1,81 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,52 (dd, J = 16,3, 9,2 Hz, 2H), 1,00 (s, 9H).	D
	147	(S)-2-(2-(3-(1-(((R)-1-acetilazetidín-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1Hindazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terbutoxi)acético	686,81 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,44 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,29 - 4,15 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,75 - 3,36 (m, 5H), 3,18 - 2,96 (m, 5H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,59 - 2,45 (m, 1H), 2,26 (dp, J = 23,5, 11,9 Hz, 5H), 0,98 (s, 9H).	E

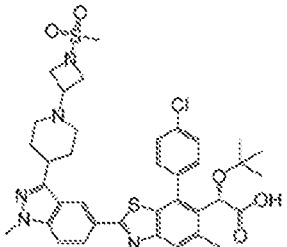
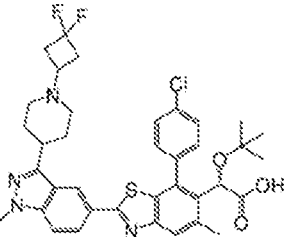
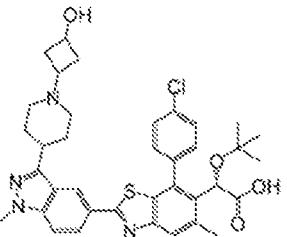
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	148	Ácido (S)-2-(2-(3-(1-(((R)-1-acetilazetidín-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terbutoxi)acético	714,66 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,47 - 8,42 (m, 1H), 8,12 (d, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 5,07 - 4,95 (m, 2H), 4,31 - 4,15 (m, 2H), 4,14 - 4,00 (m, 4H), 3,85 - 3,34 (m, 5H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,58 - 2,10 (m, 5H), 1,97 - 1,89 (m, 3H), 0,98 (s, 9H)	E
	149	Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(((S)-1-metilazetidín-2-il)metil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	686,43 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,74 (dd, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 5H), 3,25 - 3,05 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,73 (tt, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,55 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,38 - 2,17 (m, 5H), 0,98 (s, 9H)	E
	150	Ácido (S)-2-(terbutoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(((S)-1-(metoxycarbonil)acetato de etidina-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	730,68 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,97 (tt, J = 8,0, 7,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 - 3,36 (m, 6H), 3,17 (dd, J = 22,9, 10,7 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,57 - 2,47 (m, 2H), 2,40 (t, J = 15,3 Hz, 2H), 2,33 - 2,06 (m, 4H), 0,98 (s, 9H)	E
	151	Ácido (S)-2-(2-(3-(1-(((S)-1-acetilazetidín-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terbutoxi)acético	714,68 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,45 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 5,00 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 4,30 - 4,14 (m, 2H), 4,06 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 3,73 - 3,35 (m, 4H), 3,16 (t, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,59 - 2,46 (m, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 3H), 2,31 - 2,08 (m, 4H), 1,94 (d, J = 11,4 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H)	E

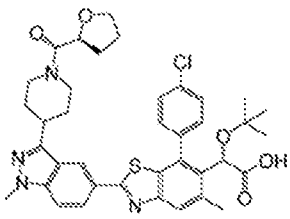
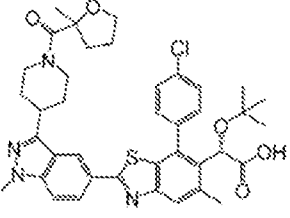
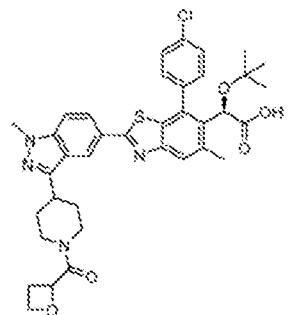
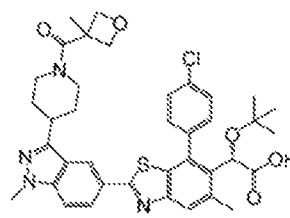
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Mét- odo
	152	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(ciclopropanocarbonil)azetidín-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	726,68 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,47 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 4,29 - 4,15 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,83 - 3,47 (m, 3H), 3,26 - 3,10 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,48 - 2,36 (m, 2H), 2,34 - 2,15 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 1H), 0,99 (s, 9H), 0,95 - 0,86 (m, 4H)	F
	153	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetato de etilo-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	716,52 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 - 7,53 (m, 5H), 5,25 (s, 1H), 4,46 - 4,11 (m, 6H), 4,06 (s, 3H), 3,73 (s, 4H), 3,60 - 3,45 (m, 1H), 3,22 - 3,06 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,48 - 2,33 (m, 2H), 2,31 - 2,11 (m, 2H), 0,98 (s, 9H)	F

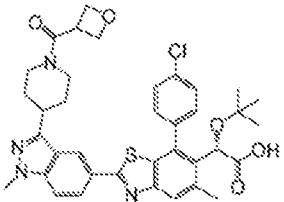
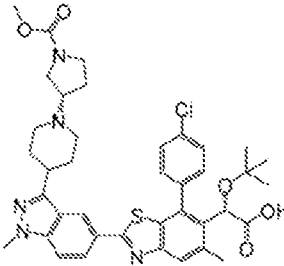
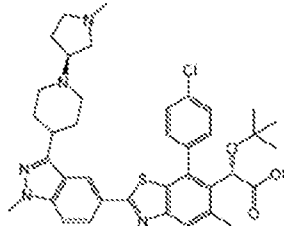
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	154	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)piperidín-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	736,56 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,47 - 8,44 (m, 1H), 8,11 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 4,29-4,19 (m, 5H), 4,05 (s, 3H), 3,76 - 3,45 (m, 4H), 3,30 - 3,11 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,46 - 2,18 (m, 4H), 0,98 (s, 9H)	F
	155	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(3,3-difluorociclobutil)piperidín-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	693,7 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,45 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,91 - 3,62 (m, 3H), 3,62 - 3,43 (m, 1H), 3,26 - 2,89 (m, 6H), 2,62 (s, 3H), 2,45 - 2,33 (m, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 2H), 0,98 (s, 9H)	G
	156	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)piperidín-4-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	673,95 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,39 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,11 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,96 - 3,69 (m, 1H), 3,64 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,45 (ddt, J = 12,3, 8,5, 4,0 Hz, 1H), 3,39 - 3,21 (m, 2H), 3,09 - 2,95 (m, 2H), 2,87 - 2,70 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,42-2,05 (m, 6H), 0,98 (s, 9H)	G

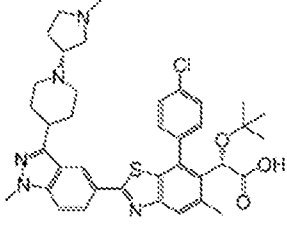
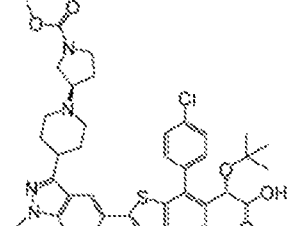
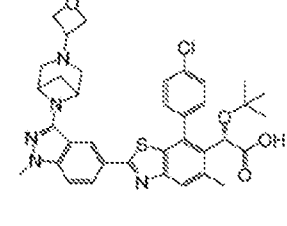
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	157	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	701,33 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,38 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 5H), 5,25 (s, 1H), 4,79 (t, J = 7,8, 5,9 Hz, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,97 - 3,80 (m, 2H), 3,49 - 3,35 (m, 1H), 3,36 - 3,21 (m, 1H), 3,00 - 2,84 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,30 - 1,75 (m, 7H), 0,98 (s, 9H)	H
	158	Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(2-metiltetrahidrofuran-2-carbonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	715,18 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,35 (s, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 4H), 3,90 - 3,73 (m, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 1H), 3,25 - 3,08 (m, 1H), 3,01 - 2,64 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,12 - 1,61 (m, 8H), 1,49 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H).	H
	159	Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetano-2-carbonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	687,27 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,47 - 8,41 (m, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 5H), 5,54 (dt, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,77 - 4,46 (m, 3H), 4,05-4,00 (m, 4H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 1H), 3,05 - 2,82 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,21 - 1,79 (m, 3H), 0,98 (s, 9H)	H
	160	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(3-metiloxetan-3-carbonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	701,29 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,98 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,63 - 4,53 (m, 1H), 4,38 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,45 - 3,34 (m, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 3H), 1,96 - 1,74 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,97 (s, 9H)	H

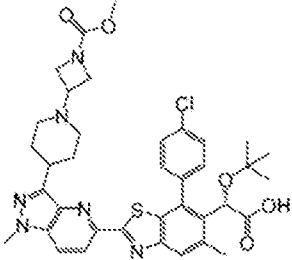
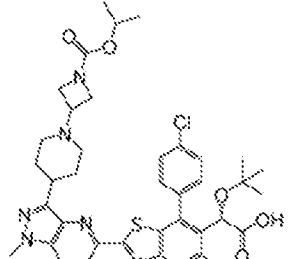
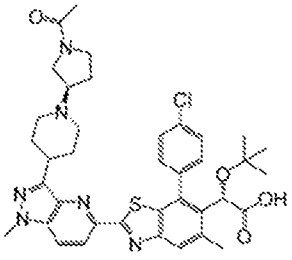
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	161	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetano-3-carbonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	687,28 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,43 (s, 1H), 8,05 (dt, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 4,93 - 4,89 (m, 2H), 4,86 - 4,83 (m, 2H), 4,67 - 4,57 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,62 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,50 - 3,37 (m, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,92 - 1,78 (m, 2H), 0,98 (s, 9H)	H
	162	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-((S)-1-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1Hindazol-s-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	730,36 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 - 7,52 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 5H), 3,86 - 3,34 (m, 10H), 2,65 - 2,07 (m, 10H), 0,99 (s, 9H).	I
	163	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1Hindazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	686,59 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,45 (d, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 1H), 7,82 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 4H), 7,23 (dq, J = 10,4, 5,9, 5,3 Hz, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 1H), 4,05 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 3,97 - 3,37 (m, 4H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 4H), 2,48 - 2,20 (m, 5H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 0,98 (s, 9H)	I

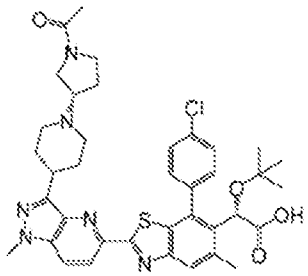
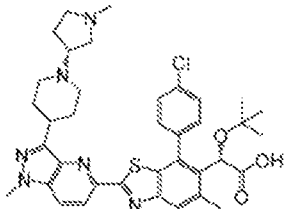
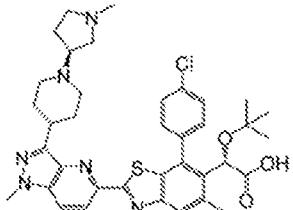
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	164	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1Hindazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	686,59 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,44 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (ddd, J = 8,8, 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 5H), 7,27 - 7,16 (m, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,23 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 4,00 - 3,33 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,62 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,53 - 2,19 (m, 5H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 0,98 (s, 9H)	J
	165	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-((R)-1-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1Hindazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	730,74 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 - 7,52 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 4,15 - 3,91 (m, 6H), 3,74 (s, 9H), 2,62 (s, 3H), 2,59 - 2,05 (m, 7H), 0,99 (s, 9H).	J
	166	Ácido (2S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(3-(oxetan-3-il)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	672,42 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,24 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 4H), 5,24 (s, 1H), 4,76 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,71 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,61 - 4,51 (m, 2H), 4,34 - 4,21 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,95 - 3,68 (m, 4H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,15 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H)	K

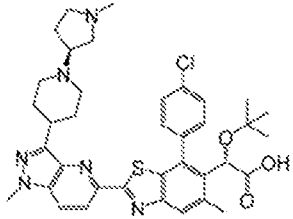
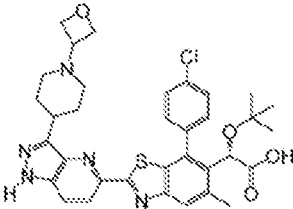
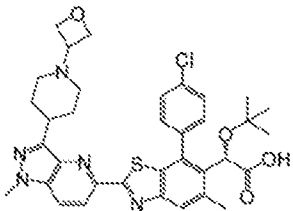
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	167	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetato de etidina-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	717,55 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,41 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,73 - 7,65 (m, 1 H), 7,65 - 7,48 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,43 - 4,26 (m, 2 H), 4,28 - 4,16 (m, 3 H), 4,13 (td, J = 7,4, 4,7 Hz, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,70 - 3,51 (m, 2 H), 3,28 - 3,06 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,59 - 2,38 (m, 2 H), 2,35 - 2,13 (m, 2 H), 0,98 (s, 9 H)	H
	168	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(isopropoxycarbonil)azetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	745,55 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,41 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,69 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,66 - 7,51 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,40 - 4,25 (m, 2 H), 4,25 - 4,15 (m, 2 H), 4,15 - 4,01 (m, 5 H), 3,79 - 3,54 (m, 2 H), 3,24 - 3,06 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,58 - 2,44 (m, 2 H), 2,35 - 2,14 (m, 2 H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 0,98 (s, 9 H)	H
	169	Ácido (S)-2-(2-(3-(1-((R)-1-acetilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terbutoxi)acético	715,69 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,27 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J = 8,9, 3,3 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,73 - 7,66 (m, 1 H), 7,64 - 7,51 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,18 - 3,89 (m, 3 H), 3,91 - 3,46 (m, 5 H), 3,48 - 3,31 (m, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,56 - 2,37 (m, 3 H), 2,38 - 2,15 (m, 5 H), 2,16 - 1,98 (m, 3 H), 0,98 (s, 9 H)	H

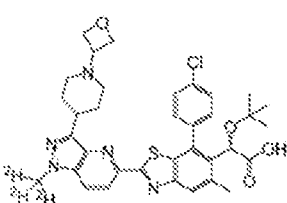
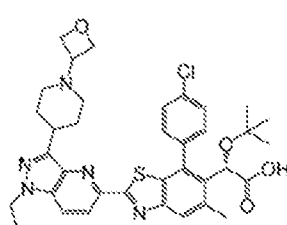
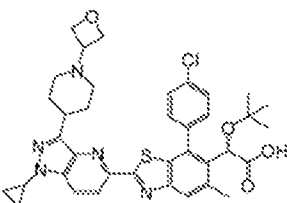
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	170	Ácido (S)-2-(2-(3-(1-((S)-1-acetilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terbutoxi)acético	715,63 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,41 (dd, J = 9,0, 1,1 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,65 - 7,54 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 4,06 - 3,90 (m, 2 H), 3,89 - 3,74 (m, 2 H), 3,74 - 3,34 (m, 5 H), 2,62 (s, 3 H), 2,58 - 2,45 (m, 3 H), 2,33 - 2,17 (m, 3 H), 2,17-1,99 (m, 4H), 0,98 (s, 9H)	H
	171	(S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((R)-1-metilpirrolidin-3-ácido (il)piperidin-4-il)-1Hpirazolo[4,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	687,29 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,42 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,75 - 7,66 (m, 1 H), 7,66 - 7,50 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,27 - 4,12 (m, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,94 - 3,76 (m, 2 H), 3,76 - 3,58 (m, 5 H), 3,03 (s, 3 H), 2,71 - 2,64 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,60 - 2,15 (m, 7H), 0,98 (s, 9H)	H
	172	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1Hpirazolo[4,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	687,59 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,41 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,74 - 7,65 (m, 1 H), 7,65 - 7,49 (m, 3 H), 5,25 (s, 1 H), 4,30 - 4,15 (m, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 4,01 - 3,55 (m, 7 H), 3,53 - 3,32 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 2,74 - 2,63 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,61 - 2,31 (m, 5H), 0,98 (s, 9H)	H

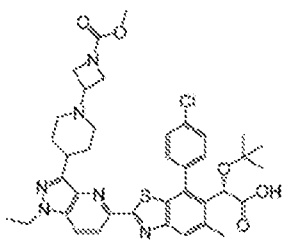
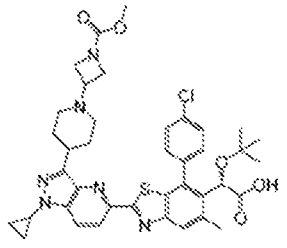
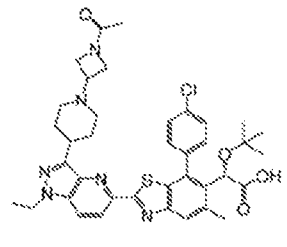
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	173	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	675,29 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,41 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,77 - 7,66 (m, 1 H), 7,66 - 7,45 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,76 - 3,46 (m, 9 H), 2,98 (s, 6 H), 2,63 (s, 3 H), 2,56 - 2,37 (m, 2 H), 2,43 - 2,25 (m, 2 H), 0,98 (s, 9 H)	H
	174	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	646,67 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,74 - 7,65 (m, 1 H), 7,66 - 7,48 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,86 - 4,73 (m, 4 H), 4,45 (dt, J = 13,4, 6,9 Hz, 1 H), 3,74 - 3,52 (m, 3 H), 3,23 - 3,01 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,59 - 2,41 (m, 2 H), 2,41 - 2,11 (m, 2 H), 0,98 (s, 9 H)	H
	175	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	660,53 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,37 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,69 (dt, J = 7,4, 1,9 Hz, 1 H), 7,65 - 7,48 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,88 - 4,67 (m, 4 H), 4,45 (p, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,72 - 3,50 (m, 3 H), 3,21 - 2,98 (m, 2 H), 2,62 (d, J = 0,8 Hz, 3 H), 2,58 - 2,38 (m, 2 H), 2,36 - 2,12 (m, 2 H), 0,98 (s, 9 H).	H

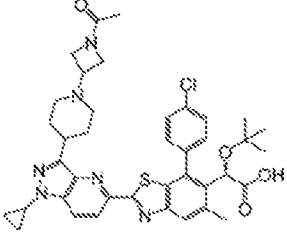
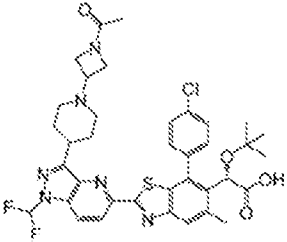
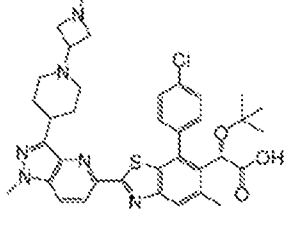
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	176	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-(metil-d3)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	663,73 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,36 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,69 (dt, J = 7,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,66 - 7,50 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,88 - 4,66 (m, 4 H), 4,45 (p, J = 6,5 Hz, 1 H), 3,76 - 3,47 (m, 3 H), 3,23 - 3,01 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,56 - 2,38 (m, 2 H), 2,38 - 2,13 (m, 2 H), 0,98 (s, 9H).	H
	177	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	674,68 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,73 - 7,65 (m, 1 H), 7,65 - 7,49 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,88 - 4,77 (m, 4 H), 4,51 - 4,37 (m, 4 H), 3,71 - 3,51 (m, 2 H), 3,21 - 3,03 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,56 - 2,39 (m, 2 H), 2,37 - 2,14 (m, 2 H), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,97 (s, 9 H)	H
	178	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-ciclopropil-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	686,50 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,37 (dt, J = 8,9, 1,7 Hz, 1 H), 8,19 (dt, J = 8,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,75 - 7,64 (m, 1 H), 7,64 - 7,48 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,89 - 4,73 (m, 4 H), 4,53 - 4,35 (m, 1 H), 3,80 - 3,43 (m, 4 H), 3,24 - 2,98 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,56 - 2,35 (m, 2 H), 2,37 - 2,15 (m, 2 H), 1,26 - 1,14 (m, 4 H), 0,98 (s, 9 H)	H

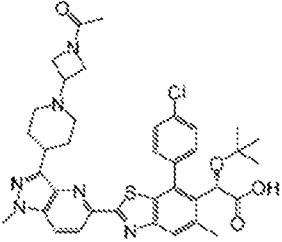
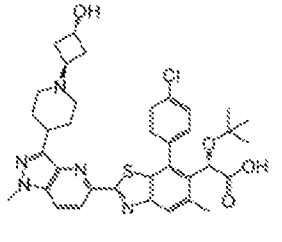
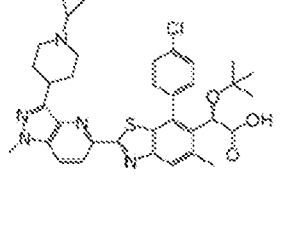
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	179	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-etil-3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetato de etilo-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	731,60 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,41 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,75 - 7,65 (m, 1 H), 7,65 - 7,47 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,48 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,42 - 4,27 (m, 2 H), 4,28 - 4,13 (m, 2 H), 4,17 - 4,06 (m, 1 H), 3,77 - 3,66 (m, 4 H), 3,66 - 3,54 (m, 2 H), 3,24 - 3,06 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,61 - 2,41 (m, 2 H), 2,39 - 2,09 (m, 2 H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,98 (s, 9 H)	H
	180	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-ciclopropil-3-(1-(1-(metoxicarbonil)acetato de etilo-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	744,04 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,44 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,75 - 7,65 (m, 1 H), 7,65 - 7,52 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,46 - 4,28 (m, 2 H), 4,28 - 4,08 (m, 2 H), 4,17 - 4,03 (m, 2 H), 1,29 - 1,11 (m, 5 H), 3,65 - 3,55 (m, 1 H), 3,25 - 3,07 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,57 - 2,41 (m, 2 H), 2,33 - 2,14 (m, 2 H), 1,29 - 1,11 (m, 4 H), 0,98 (s, 9 H)	H
	181	Ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilazetidín-3-il)piperidin-4-il)-1-etil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terbutoxi)acético	715,57 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,40 (dt, J = 8,9, 1,5 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,76 - 7,66 (m, 1 H), 7,66 - 7,43 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,63 - 4,52 (m, 1 H), 4,47 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,38 - 4,26 (m, 1 H), 4,24 - 4,07 (m, 3 H), 3,82 - 3,49 (m, 3 H), 3,28 - 3,05 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,61 - 2,44 (m, 2 H), 2,38 - 2,13 (m, 2 H), 1,94 (s, 3 H), 1,50 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,98 (s, 9 H)	H

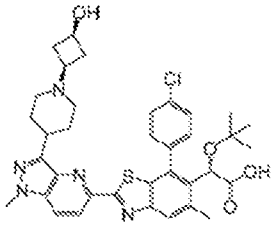
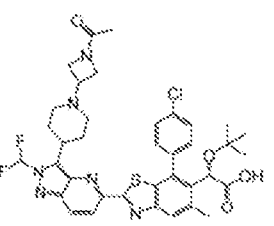
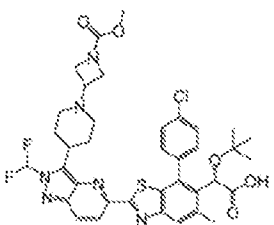
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	182	Ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilazetidín-3-il)piperidin-4-il)-1-ciclopropil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terbutoxi)acético	727,59 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,44 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,65 - 7,48 (m, 3 H), 5,23 (s, 1 H), 4,65 - 4,51 (m, 1 H), 4,51 - 4,34 (m, 1 H), 4,38 - 4,23 (m, 1 H), 4,24 - 4,07 (m, 3 H), 3,80 - 3,67 (m, 3 H), 3,26 - 3,07 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,59 - 2,37 (m, 2 H), 2,38 - 2,11 (m, 2 H), 1,94 (s, 3 H), 1,25 - 1,17 (m, 4 H), 0,97 (s, 9 H)	H
	183	Ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilazetidín-3-il)piperidin-4-il)-1-(difluorometil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acético	737,52 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,57 (dd, J = 8,9, 1,1 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,98 - 7,64 (m, 3 H), 7,64 - 7,53 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,63 - 4,50 (m, 1 H), 4,50 - 4,38 (m, 1 H), 4,37 - 4,23 (m, 1 H), 4,24 - 4,06 (m, 2 H), 3,84 - 3,56 (m, 3 H), 3,27 - 3,06 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,59 - 2,41 (m, 2 H), 2,39 - 2,11 (m, 2 H), 1,93 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H)	H
	184	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(1-(1-metilazetidín-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	673,54 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,40 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,70 (dd, J = 9,3, 2,0 Hz, 1 H), 7,65 - 7,53 (m, 3 H), 5,25 (s, 1 H), 4,48 - 4,27 (m, 5 H), 4,09 (s, 3 H), 4,02 - 3,84 (m, 1 H), 3,58 - 3,43 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 2,85 - 2,66 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,46 - 2,29 (m, 2 H), 2,33 - 2,16 (m, 3 H), 0,98 (s, 9 H)	H

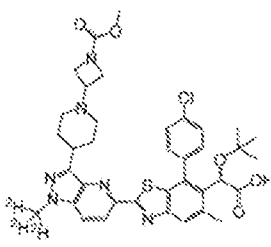
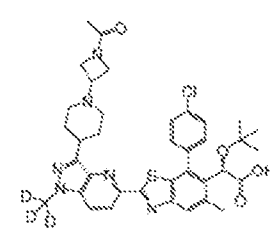
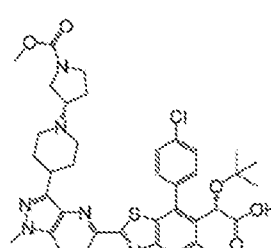
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	185	(S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilazetidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-ácido 7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terbutoxi)acético	701,50 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,42 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,77 - 7,66 (m, 1 H), 7,66 - 7,49 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,65 - 4,50 (m, 1 H), 4,51 - 4,38 (m, 1 H), 4,40 - 4,20 (m, 2 H), 4,22 - 4,10 (m, 2 H), 4,10 (s, 3 H), 3,84 - 3,52 (m, 2 H), 3,30 - 3,08 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,61 - 2,42 (m, 2 H), 2,34 - 2,16 (m, 2 H), 1,94 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H)	H
	186	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	674,50 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,42 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,22 - 8,07 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,72 - 7,66 (m, 1 H), 7,66 - 7,50 (m, 3 H), 5,25 (s, 1 H), 4,49 - 4,33 (m, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 4,01 - 3,86 (m, 2 H), 3,72 - 3,50 (m, 4 H), 3,14 - 3,01 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,60 - 2,43 (m, 3 H), 2,43 - 2,12 (m, 3H), 0,98 (s, 9H)	H
	187	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	644,45 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,65 - 7,47 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 3,87 - 3,69 (m, 2 H), 3,67 - 3,49 (m, 2 H), 3,53 - 3,36 (m, 1 H), 2,94 - 2,73 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,55 - 2,39 (m, 2 H), 2,35 - 2,05 (m, 2 H), 1,07 - 0,98 (m, 4 H), 0,98 (s, 9 H)	H

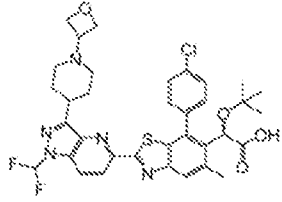
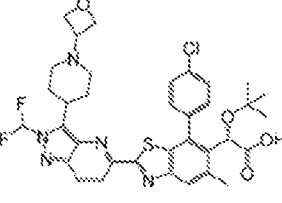
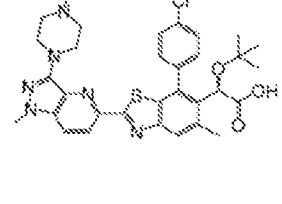
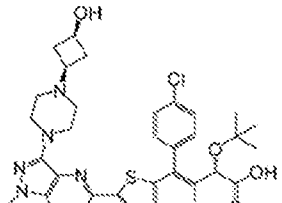
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	188	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)pi peridin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b] piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	674,63 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,69 (dt, J = 7,5, 1,9 Hz, 1 H), 7,65 - 7,50 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,15 - 4,01 (m, 4 H), 3,69 - 3,50 (m, 2 H), 3,29 - 3,12 (m, 2 H), 3,06 (ddd, J = 17,0, 12,6, 2,9 Hz, 2 H), 2,84 - 2,67 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,47 (d, J = 14,4 Hz, 2 H), 2,40 - 1,98 (m, 4 H), 0,98 (s, 9 H)	H
	189	Ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilazetidin-3-il)piperidin-4-il)-2-(difluorometil)-2Hpirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acético	737,82 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,46 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,15 - 7,77 (m, 2 H), 7,77 - 7,66 (m, 1 H), 7,61 (d, J = 11,3 Hz, 3 H), 5,21 (s, 1 H), 4,67 - 4,50 (m, 1 H), 4,50 - 4,37 (m, 1 H), 4,38 - 4,24 (m, 1 H), 4,24 - 4,09 (m, 2 H), 3,98 - 3,83 (m, 1 H), 3,78 (dd, J = 29,3, 12,6 Hz, 2 H), 3,28 - 3,09 (m, 2 H), 3,06 - 2,65 (m, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,43 - 2,25 (m, 2 H), 2,04 - 1,91 (m, 3 H), 0,98 (d, J = 1,4 Hz, 9 H)	H
	190	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(2-(difluorometil)-3-(1-(1-(metoxycarbonil)azidino-3-il)piperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	753,57 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,46 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,16 - 7,77 (m, 2 H), 7,77 - 7,67 (m, 1 H), 7,67 - 7,49 (m, 3 H), 5,21 (s, 1 H), 4,43 - 4,27 (m, 2 H), 4,28 - 4,07 (m, 2 H), 3,98 - 3,79 (m, 2 H), 3,83 - 3,68 (m, 5 H), 3,25 - 3,08 (m, 2 H), 3,00 - 2,83 (m, 1 H), 2,83 - 2,64 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,42 - 2,24 (m, 2 H), 0,98 (s, 9 H)	H

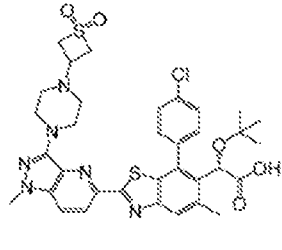
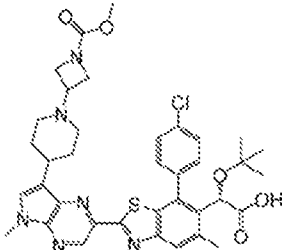
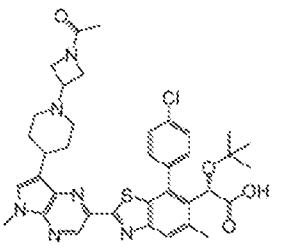
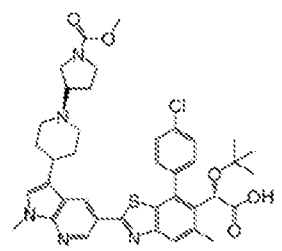
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	191	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(metoxycarbonil)acetato de etilo-3-il)piperidin-4-il)-1-(metil-d3)-1Hpirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	720,56 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,43 (m, 4H), 5,18 (s, 1H), 4,33 - 4,15 (m, 5H), 3,97 - 3,93 (m, 1H), 3,77 - 3,63 (m, 3H), 3,44 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,86 - 2,75 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).	H
	192	Ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilazetidín-3-il)piperidin-4-il)-1-(metil-d3)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terbutoxi)acético	704,60 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 4,62 - 4,23 (m, 3H), 4,21 - 4,07 (m, 3H), 3,80 - 3,55 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,58 - 2,13 (m, 5H), 1,94 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).	H
	193	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(S)-1-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1Hpirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	731,58 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,19 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 4,03 - 3,83 (m, 5H), 3,81 - 3,39 (m, 10H), 3,39 - 3,18 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,56 - 2,06 (m, 6H), 0,97 (s, 9H).	H

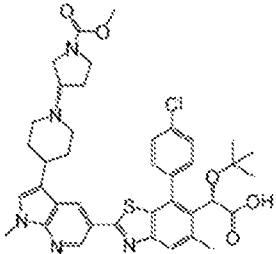
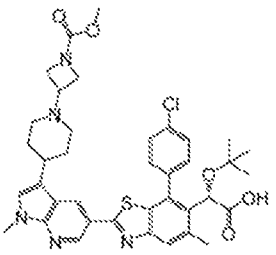
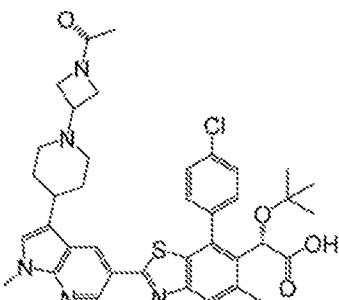
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	194	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(1-(difluorometil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	696,43 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,58 (d, J = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,99 - 7,82 (m, 2H), 7,73 - 7,55 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,85 - 4,73 (m, 3H), 4,52 - 4,38 (m, 1H), 3,80 - 3,58 (m, 4H), 3,24-3,08 (m, 3H), 2,67 - 2,51 (m, 4H), 2,35 - 2,15 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).	H
	195	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(2-(difluorometil)-3-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	696,43 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,46 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,14 - 7,80 (m, 2H), 7,74 - 7,57 (m, 4H), 5,23 (s, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 1H), 4,53 - 4,35 (m, 1H), 3,96 - 3,81 (m, 2H), 3,69 (dd, J = 27,4, 12,4 Hz, 3H), 3,22 - 2,67 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,41 - 2,20 (m, 3H), 0,99 (d, J = 0,9 Hz, 9H).	H
	196	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	619,3 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 5,22 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,96 (s, 9H).	M
	197	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	676,37 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 3H), 5,22 (s, 1H), 4,84 - 4,66 (m, 3H), 4,14 - 3,99 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68 - 3,52 (m, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 3,23 - 3,02 (m, 2H), 2,86 - 2,67 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,16 - 1,99 (m, 2H), 0,96 (s, 9H).	M

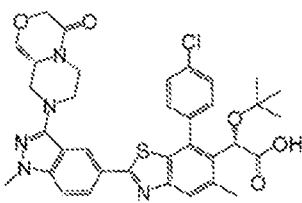
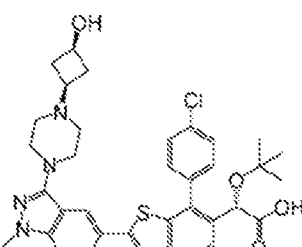
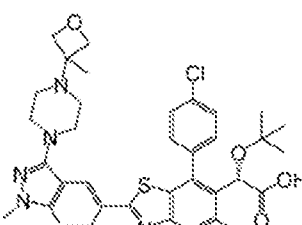
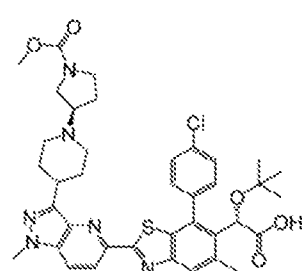
(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	198	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-(1,1-dióxidotietan-3-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	709,10 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,33 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,77 - 7,63 (m, 1 H), 7,64 - 7,44 (m, 3 H), 5,22 (s, 1 H), 4,43 - 4,12 (m, 4 H), 3,91 (s, 3 H), 3,92 - 3,83 (m, 4 H), 3,62 - 3,45 (m, 1 H), 2,95 - 2,81 (m, 4 H), 2,61 (s, 3 H), 0,96 (s, 9 H)	M
	199	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(7-(1-(1-(metoxycarbonil)azidino-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-5H-pirrol-2-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	717,57 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 9,21 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,74 - 7,63 (m, 2 H), 7,64 - 7,53 (m, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,40 - 4,25 (m, 3 H), 4,26 - 4,17 (m, 2 H), 4,18 - 4,07 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,70 - 3,58 (m, 2 H), 3,21 - 3,00 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,54 - 2,33 (m, 2 H), 2,22 - 2,00 (m, 2 H), 0,98 (s, 9 H)	N
	200	Ácido (S)-2-(2-(7-(1-(1-acetilazetidino-3-il)piperidin-4-il)-5-metil-5H-pirrol-2-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terbutoxi)acético	701,46 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 9,24 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 5,24 (s, 1 H), 4,64-4,50 (m, 1 H), 4,50-4,38 (m, 1 H), 4,38-4,24 (m, 1 H), 4,22-4,07 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,77-3,59 (m, 2 H), 3,43-3,34 (m, 1 H), 3,26-3,04 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,55-2,37 (m, 2 H), 2,24-2,00 (m, 2 H), 1,94 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H)	N
	201	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-((R)-1-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	703,3 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,55 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 7,18 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 3,44 (q, J = 9,7 Hz, 1H), 3,29 - 3,02 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,48 (s, 1H), 2,21 (dd, J = 26,8, 14,4 Hz, 3H), 2,00 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H).	O

(Continuación)

Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	202	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-((S)-1-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	703,3 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,58 - 8,51 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,84 - 3,52 (m, 10H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,28 - 3,11 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,51 (s, 1H), 2,40 - Ácido nítrico (N2O3) 1,92 (m, 5H), 0,97 (s, 9H).	○
	203	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-(1-(metoxycarbonil)acetato de etilo-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	716,3 (M + A)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,59 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 7,35 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,45-4,07 (m, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,27-3,03 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,35 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 2,16 - 1,97 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).	○
	204	Ácido (S)-2-(2-(3-(1-(1-acetilazetidín-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-7-(4-clorofenil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terbutoxi)acético	700,2 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,92 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,59 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,5, 4,5 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 11,3, 7,8 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,36 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 2,09 (t, J = 13,1 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).	○

(Continuación)

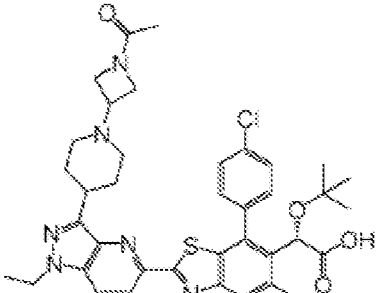
Estructura	Nº Comp.	Nombre químico	ES/MS m/z	HMR 1H	Método
	205	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-((R)-4-oxohexahidropirazin[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	674,25 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,46 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,64 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 3H), 4,03 - 3,87 (m, 6H), 3,71 (dd, J = 12,0, 7,3 Hz, 1H), 3,18 - 3,06 (m, 1H), 3,05 - 2,83 (m, 2H), 2,61 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H).	D
	206	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(4-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-5-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	674,95 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,42 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,23-4,03 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,75-3,50 (m, 4H), 3,31 (s, 5H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,19 - 2,06 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).	D
	207	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-5-metil-2-(1-metil-3-(4-(3-metiloxetan-3-il)piperazin-1-il)-1H-indazol-5-il)benzo[d]tiazol-6-il)acético	674,32 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,42 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,62-7,53 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,93 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,56 (m, 4H), 3,52-3,45 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).	D
	208	Ácido (S)-2-(terc-butoxi)-2-(7-(4-clorofenil)-2-(3-(1-((R)-1-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-1Hpirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-5- metilbenzo[d]tiazol-6-il)acético	731,58 (M+H)+	RMN 1H (400 MHz, metanol-d4) δ 8,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 3H), 5,24 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 3,82 - 3,34 (m, 11H), 2,62 (s, 3H), 2,57 - 1,99 (m, 6H), 0,98 (s, 9H).	H

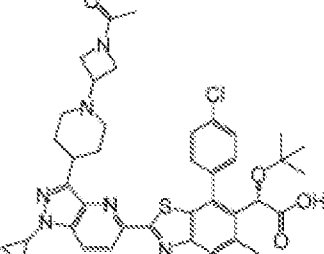
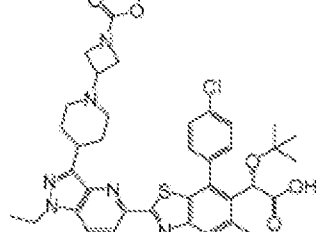
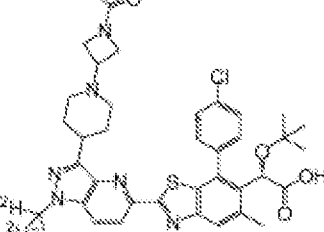
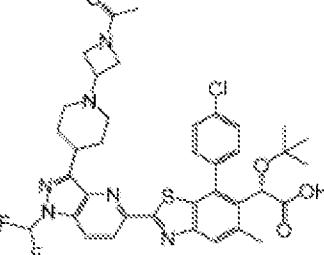
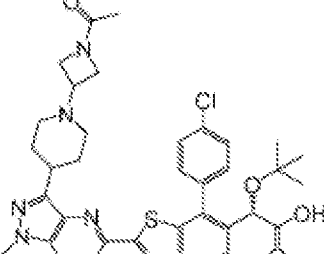
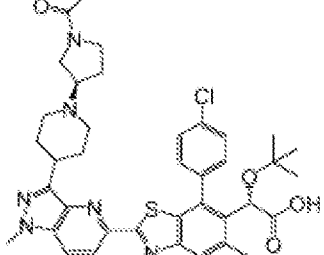
Ejemplo 125: Ensayos de compuestos**Ensayo antiviral en células MT4**

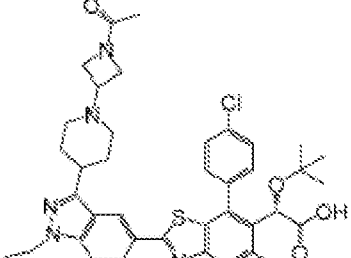
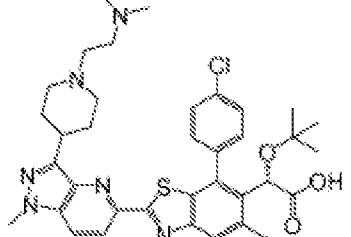
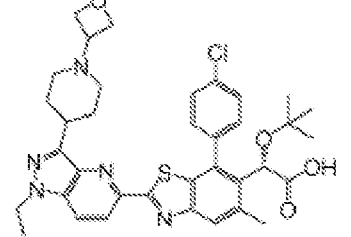
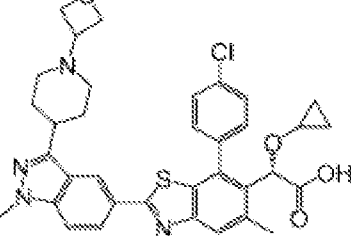
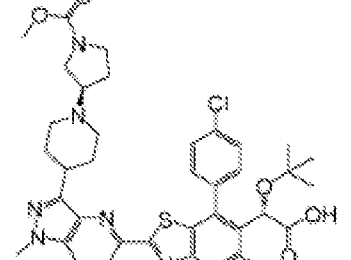
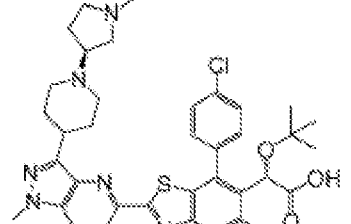
[0596] Para el ensayo antiviral, se añadieron 0,4 µL de concentración de prueba 189X del compuesto diluido en serie 3 veces en DMSO a 40 µL de medio de crecimiento celular (RPMI 1640, 10 % FBS, 1 % penicilina-estreptomicina, 1 % L-glutamina, 1 % HEPES) en cada pocillo de una placa de 384 pocillos (10 concentraciones) por cuadruplicado.

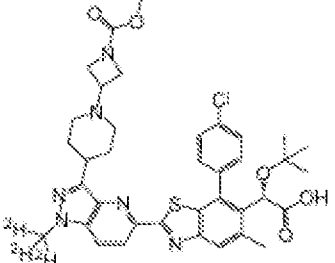
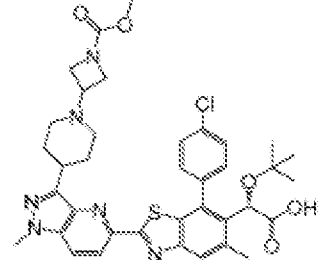
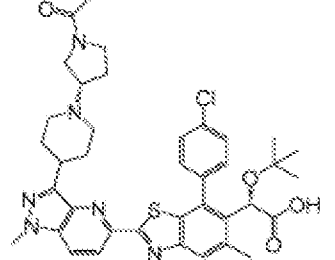
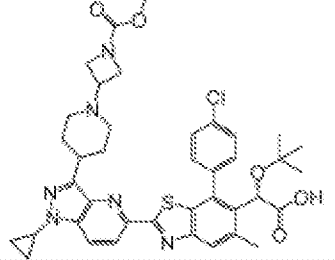
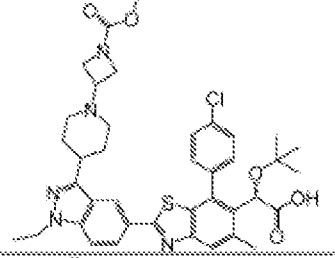
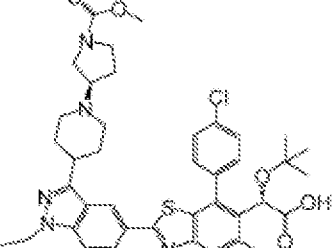
[0597] Se preinfectaron alícuotas de 1 mL de células MT4 durante 3 horas a 37 °C con 25 µL de medio de crecimiento celular (infección simulada) o una dilución fresca de 1:250 de una solución madre de ABI concentrada de VIH-1IIb (tipo salvaje, IN T174I BT o IN T174I DE) (0,004 moi). El virus IN T174I BT se derivó del ensayo de irrupción viral (BT) como se describe en Mulato, A; Hansen, D.; Thielen, A; Porter, D.; Stepan, G.; White, K.; Daeumer, M.; Cihlar, T.; Yant, SR AIDS Research and Human Retroviruses, julio de 2016, antes de la impresión. doi:10.1089/aid.2016.0071. El virus IN T174I DE se obtuvo a partir de pases seriados con aumento de dosis (DE) del compuesto de prueba. Las células infectadas y no infectadas se diluyeron en medios de crecimiento celular y se agregaron 35 µL (2000 células) a cada pocillo de las placas de ensayo.

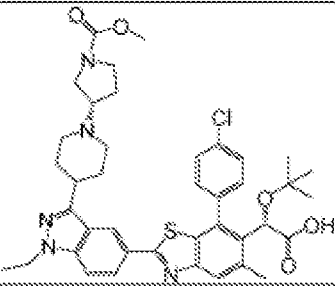
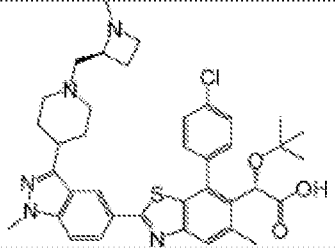
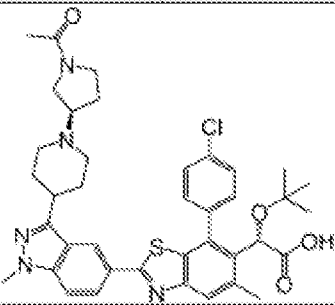
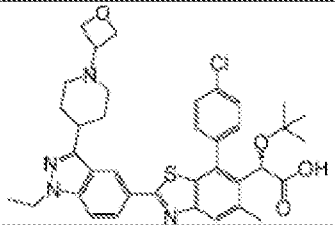
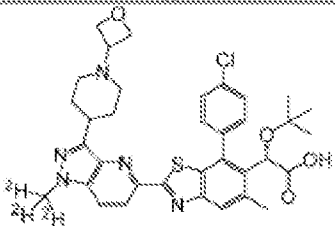
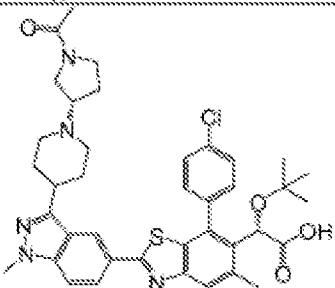
[0598] A continuación, las placas de ensayo se mantuvieron en una incubadora humidificada con 5 % de CO₂ a 37 °C. Después de 5 días de incubación, 25 µl de reactivo CellTiter-Glo™ concentrado 2X (catálogo n.º G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) se añadió a cada pocillo de la placa de ensayo. La lisis celular se llevó a cabo incubando a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se leyó la quimioluminiscencia utilizando un lector de placas Envision (PerkinElmer). Los valores de CE₅₀ se calcularon como la concentración del compuesto que causó una disminución del 50 % en la señal de luminiscencia, una medida de la replicación del VIH-1.

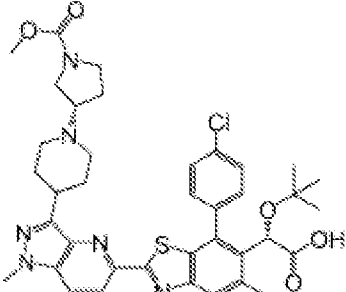
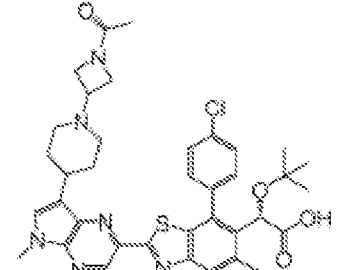
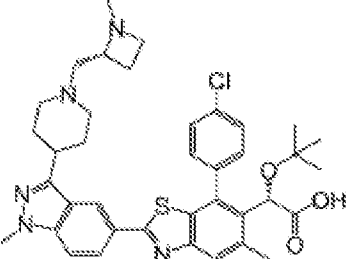
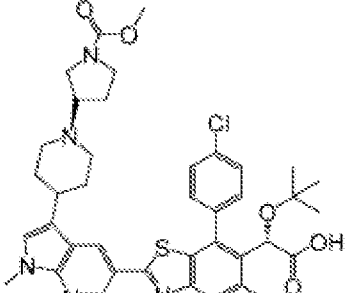
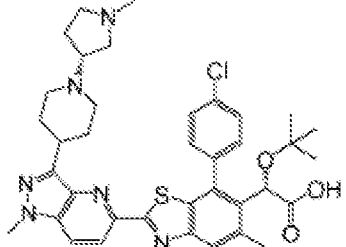
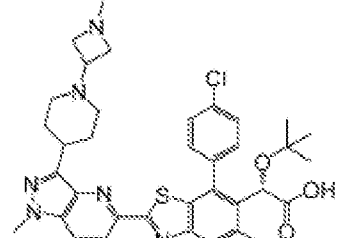
<u>Estructura</u>	<u>Nº Compuesto</u>	<u>WT CE50 (nM)</u>	<u>T174I BT CE50 (nM)</u>	<u>T174I DE CE50 (nM)</u>	<u>Estabilidad Hum MS t1/2 (min)</u>
	181	1	12	34	

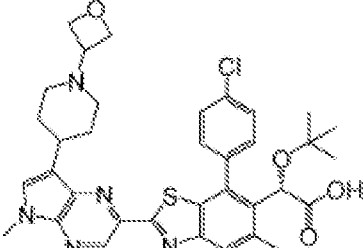
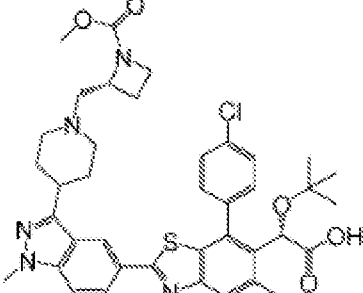
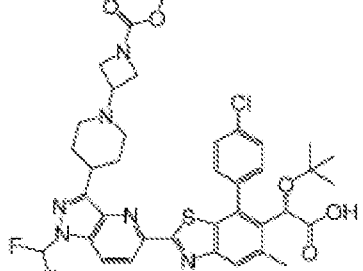
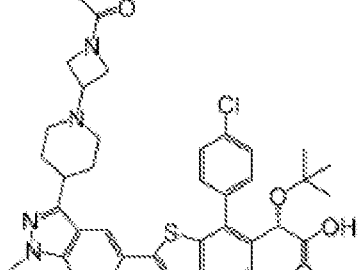
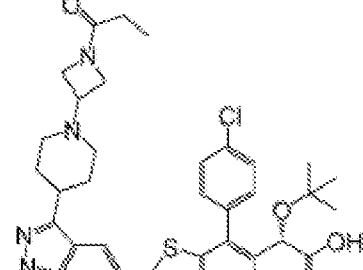
Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 RT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum/MS t1/2 (min)
	182	2	27	59	
	179	3	28	108	
	192	1	28	55	
	183	2	29	69	
	185	1	35	66	36
	169	2	36	86	30

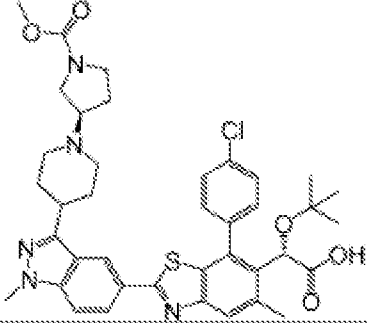
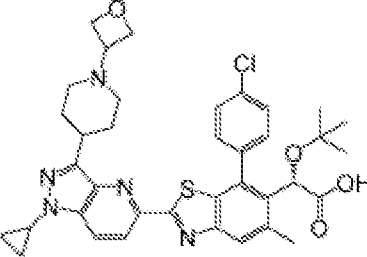
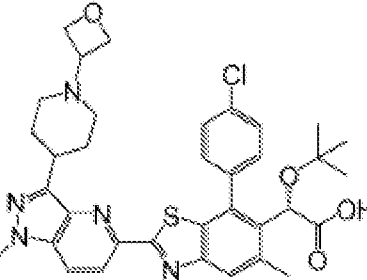
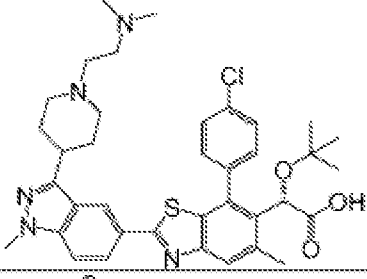
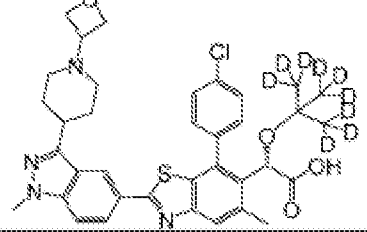
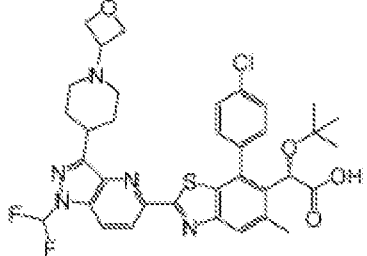
Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 BT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum.MS t1/2 (min)
	47	7	38	67	
	173	2	45	89	72
	177	3	47	185	
	22	23	48	108	
	208	2	54	206	
	172	5	54	118	56

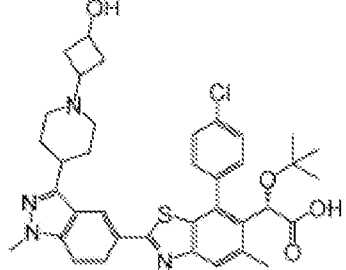
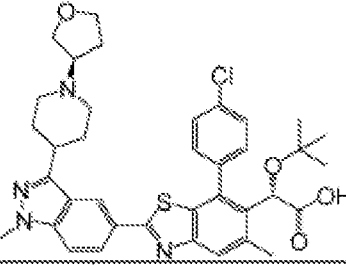
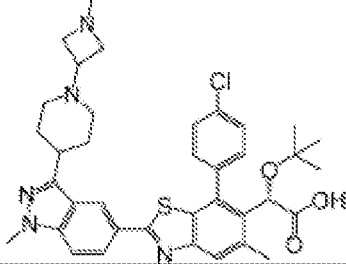
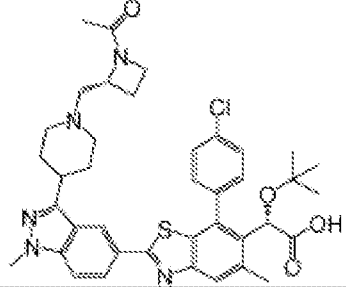
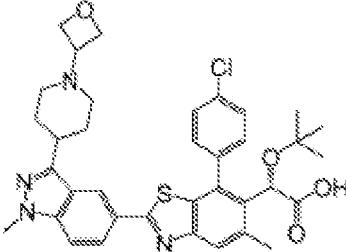
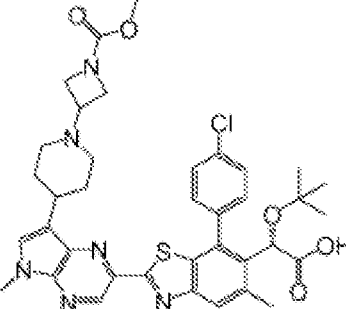
Estructura	N° Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 BT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum.MS t1/2 (min)
	191	2	55	108	
	167	3	57	138	395
	170	2	57	112	32
	180	4	64	212	
	48	8	70	165	
	50	4	74	276	

Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T174i BT CE50 (nM)	T174i DE CE50 (nM)	Estabilidad HumMS t1/2 (min)
	49	4	79	286	
	149	11	80	98	
	12	10	81	138	395
	35	4	84	238	
	176	3	85	214	
	11	8	85	166	395

Estructura	N° Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 BT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum MS t1/2 (min)
	193	3	87	265	
	200	1	90	241	
	147	11	91	167	
	201	7	92	530	
	171	5	98	239	
	184	4	103	218	46

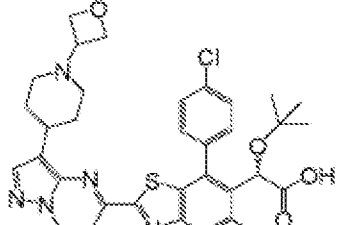
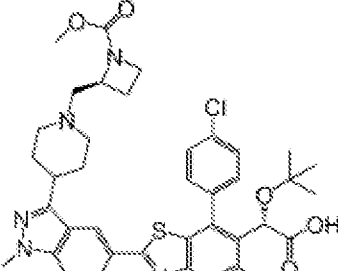
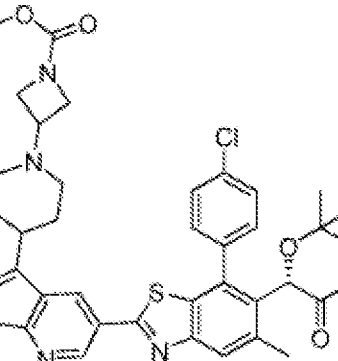
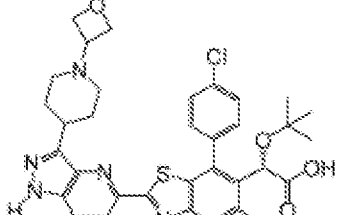
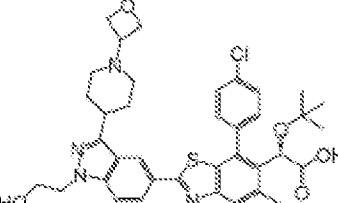
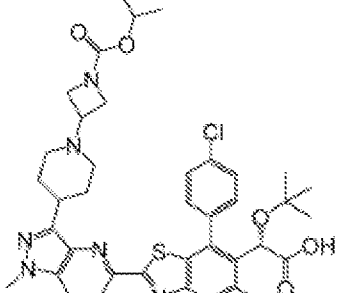
Estructura	N° Compuesto	WT CE50 (nM)	T1/2 BT CE50 (nM)	T1/2 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum MS t1/2 (min)
	16	2	104	603	
	5	3	106	169	
	14	5	109	304	
	30	12	111	187	395
	7	14	114	138	

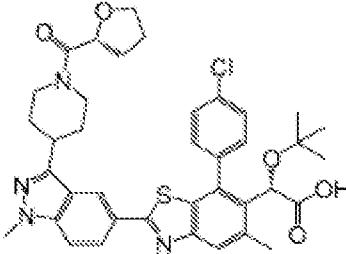
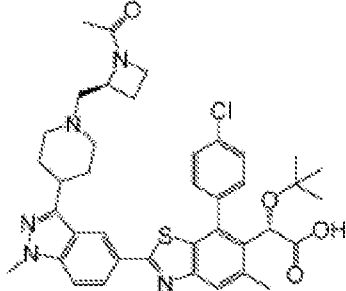
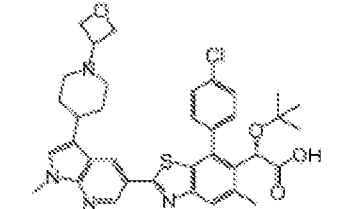
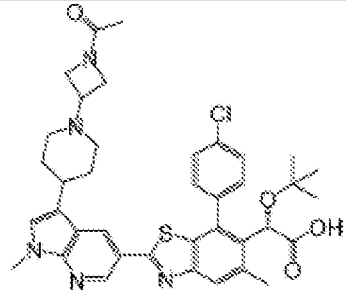
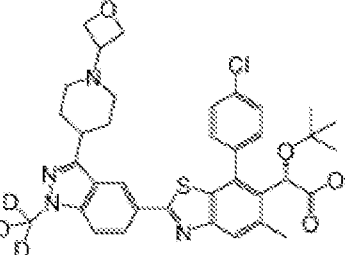
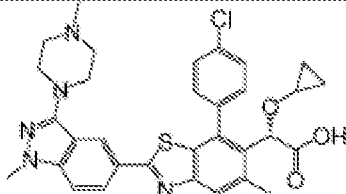
Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 BT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum MS t1/2 (min)
	165	5	118	182	
	178	4	121	317	
	175	3	122	252	357
	130	12	122	232	395
	21	4	124	239	198
	194	4	126	300	

Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 RT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad HumMS 11/2 (min)
	156	11	126	197	297
	26	4	129	270	281
	31	12	138	236	395
	148	12	143	199	
	1	5	143	315	350
	199	4	149	770	

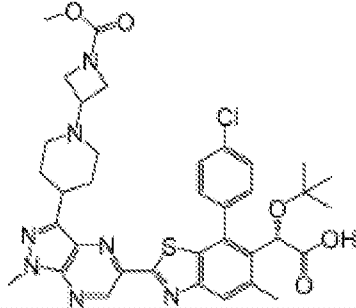
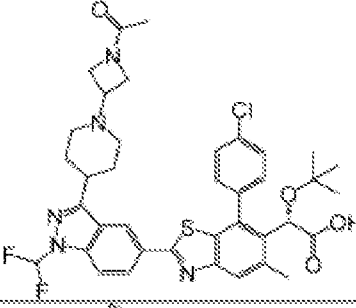
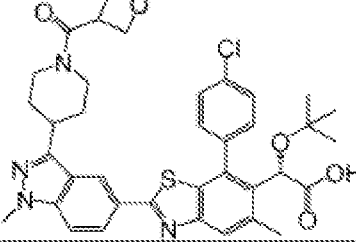
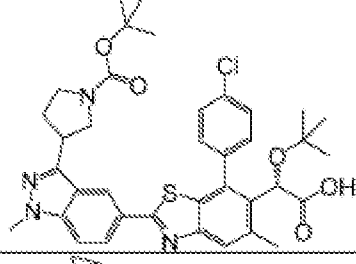
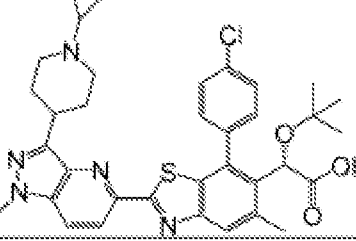
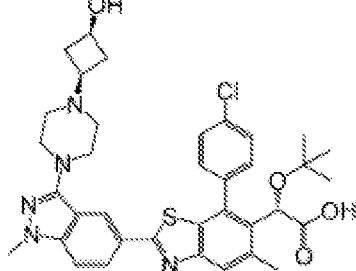
	<u>Estructura</u>	<u>Nº</u> <u>Compuesto</u>	<u>WT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1/2</u> <u>DT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1/2</u> <u>DE</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>Estabilidad</u> <u>Hum MS</u> <u>11/2</u> <u>(min)</u>
5		162	5	149	272	
10						
15						
20		27	4	154	245	250
25						
30						
35		202	7	157	680	
40						
45						
50		153	11	159	217	
55						
60						
65		45	17	174	287	
		152	23	175	210	

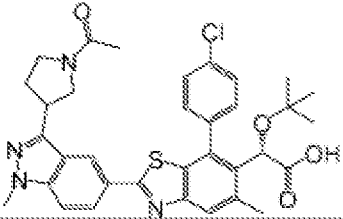
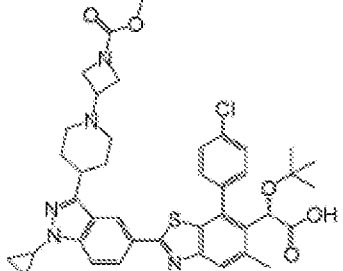
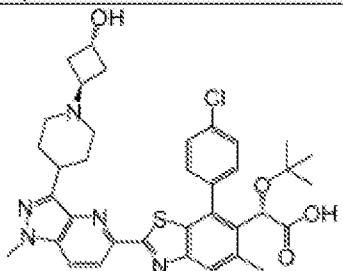
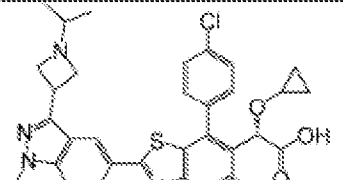
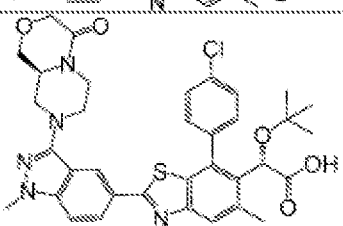
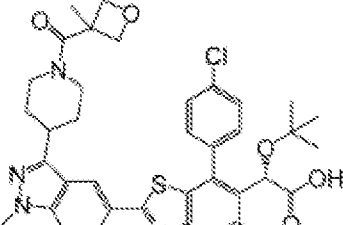
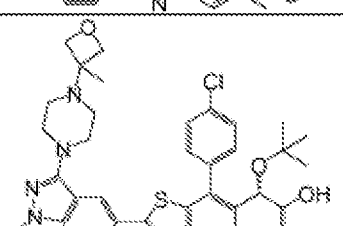
	<u>Estructura</u>	<u>Nº</u> <u>Compuesto</u>	<u>WT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>TL741</u> <u>WT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>TL741</u> <u>DE</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>Estabilidad</u> <u>Hum MS</u> <u>11/2</u> <u>(min)</u>
5		164	15	184	183	
10						
15						
20		120	3	185	217	
25						
30						
35		168	11	196	391	152
40						
45						
50		154	13	201	321	348
55						
60						
65		163	20	204	324	127

Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 RT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum MS 11/2 (min)
	109	3	205	614	
	150	4	214	182	
	203	11	215	702	
	174	11	219	587	
	37	22	223	405	
	168	11	230	456	395

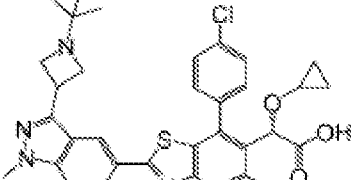
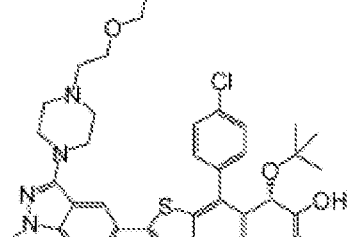
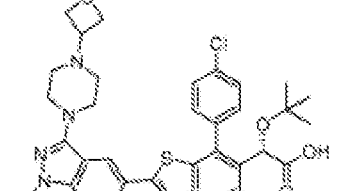
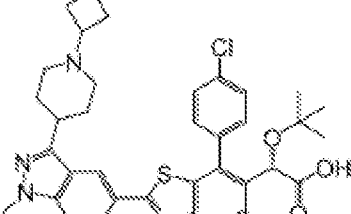
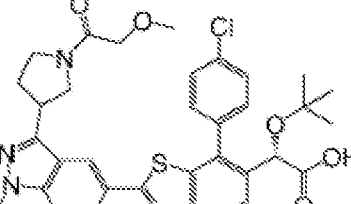
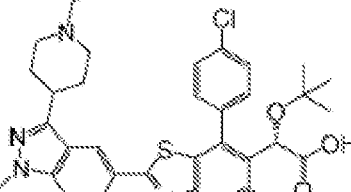
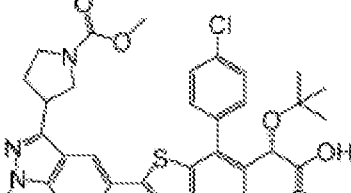
Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 RT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad HumMS t1/2 (min)
	9	9	237	511	250
	151	16	237	231	
	17	8	238	786	282
	204	15	255	636	
	40	10	257	518	
	103	32	267	367	148

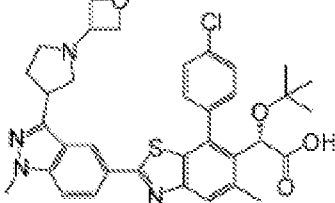
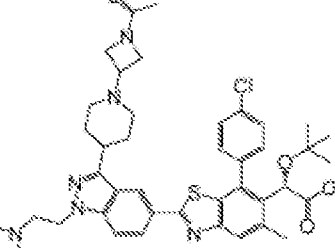
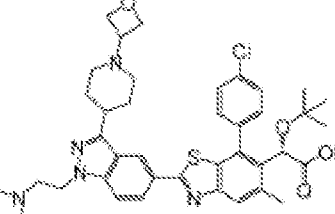
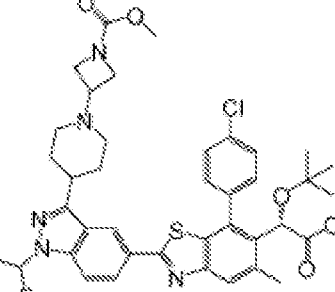
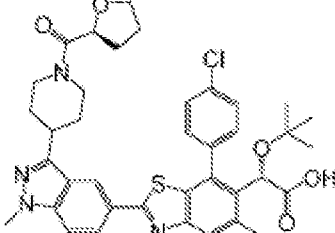
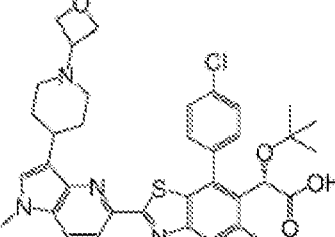
	<u>Estructura</u>	<u>Nº</u> <u>Compuesto</u>	<u>WT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>RT</u> <u>CE50</u> <u>(µM)</u>	<u>T1741</u> <u>DE</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>Estabilidad</u> <u>Hum.MS</u> <u>t1/2</u> <u>(min)</u>
5		10	10	275	303	215
10						
15		6	4	283	577	395
20						
25		20	7	287	542	
30						
35		98	4	290	516	190
40						
45		128	4	292	511	242
50						
55		38	8	293	349	
60						
65		118	4	298	737	

Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 RT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum MS t1/2 (min)
	119	8	310	332	
	43	26	313	409	
	161	10	316	600	
	62	108	331	514	
	187	4	339	844	
	206	21	340	539	

	<u>Estructura</u>	<u>Nº</u> <u>Compuesto</u>	<u>WT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>BT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>DE</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>Estabilidad</u> <u>Hum MS</u> <u>t1/2</u> <u>(min)</u>
5		74	10	349	587	199
10						
15		46	17	352	716	
20						
25		186	29	367	784	
30						
35		55	36	372	1070	395
40						
45		138	7	373	678	395
50						
55		160	15	375	756	
60						
65		207	4	380	693	395

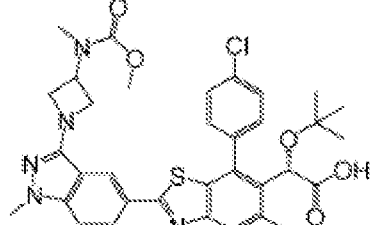
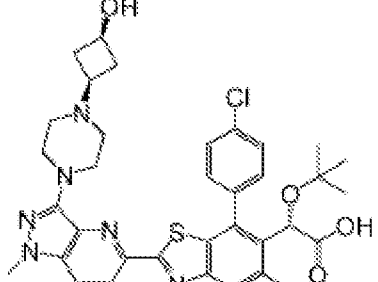
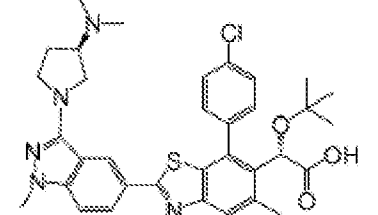
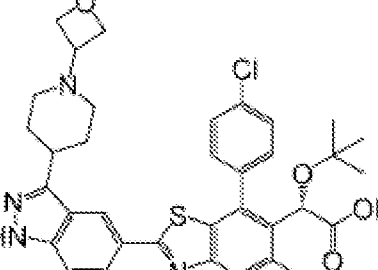
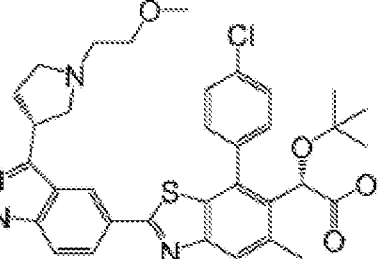
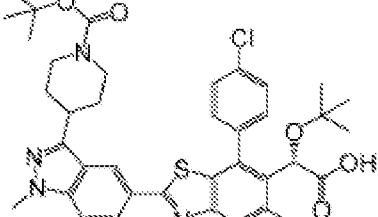
Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 ET CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum.MS 11/2 (min)
	135	10	399	1059	165
	125	8	400	715	263
	25	10	404	806	255
	75	16	423	496	
	159	11	430	583	
	133	3	434	439	349
	205	7	457	736	

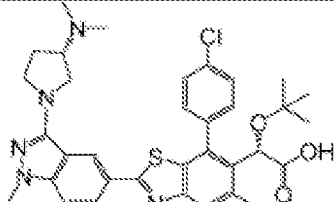
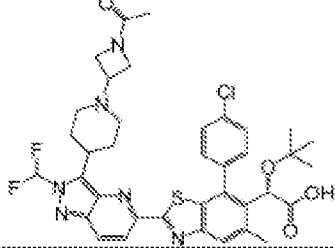
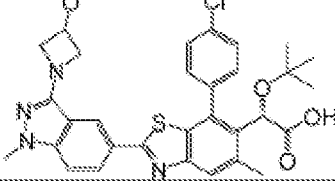
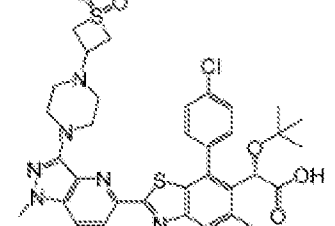
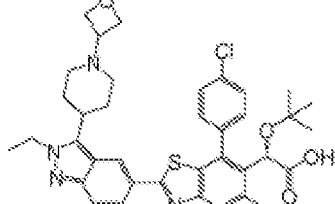
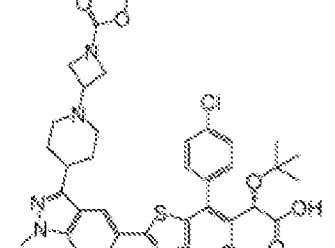
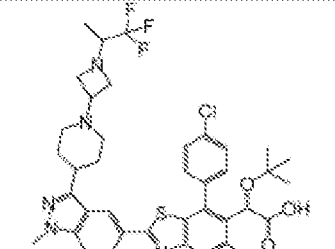
Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1/2 RT CE50 (nM)	T1/2 DE CE50 (nM)	Estabilidad HumMS t1/2 (min)
	60	31	477	692	
	99	6	485	759	260
	104	11	491	904	395
	129	5	509	696	
	76	16	510	906	
	126	8	551	540	395
	72	7	553	1034	395

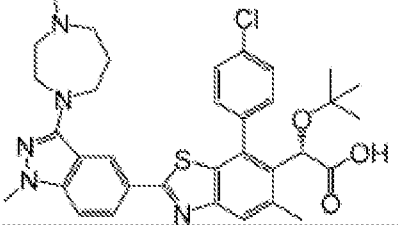
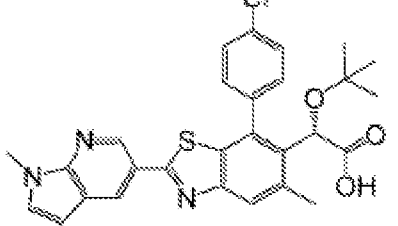
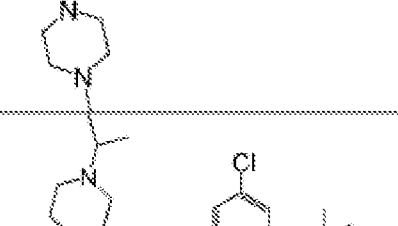
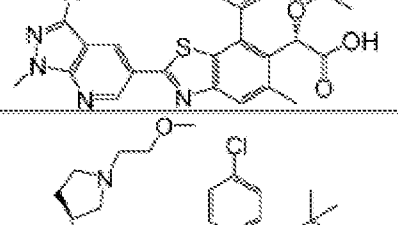
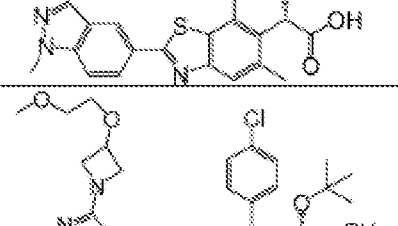
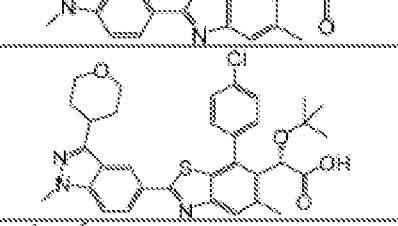
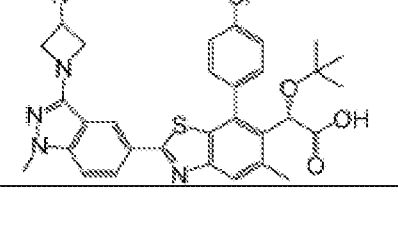
Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 BT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum.MS t1/2 (min)
	70	7	587	942	352
	33	5	587	1016	
	32	11	591	1601	90
	44	30	600	776	
	157	11	620	789	
	108	6	630	1229	395

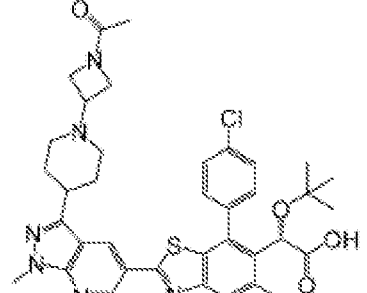
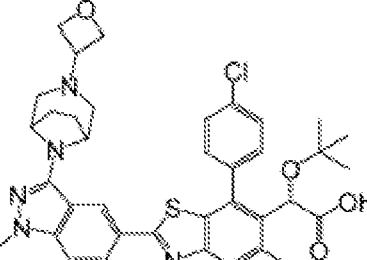
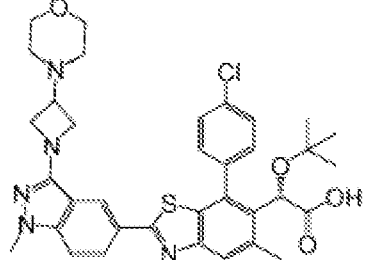
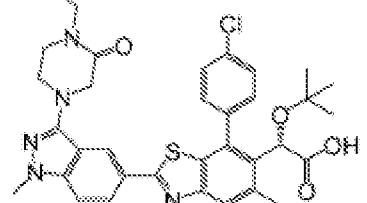
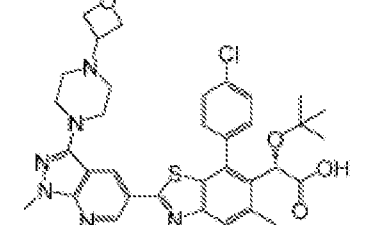
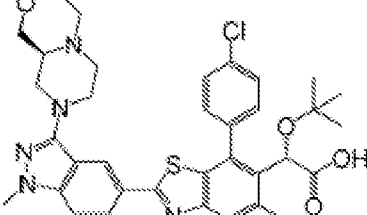
	<u>Estructura</u>	<u>Nº</u> <u>Compuesto</u>	<u>WT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>BT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>DE</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>Estabilidad</u> <u>Hum M5</u> <u>t1/2</u> <u>(min)</u>
5		29	52	646	823	
10						
15		39	13	651	1149	
20						
25		15	4	657	3071	170
30						
35		137	10	697	962	
40						
45		73	6	720	823	183
50						
55		65	4	752	2117	395
60						
65		24	16	769	1094	

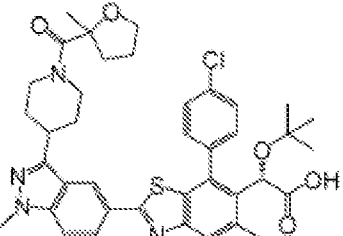
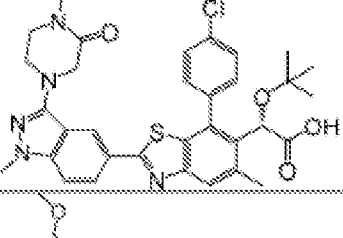
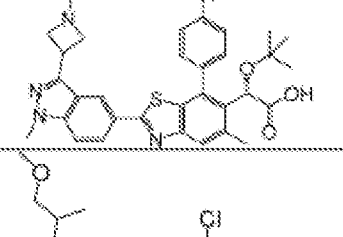
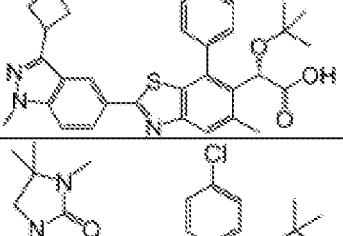
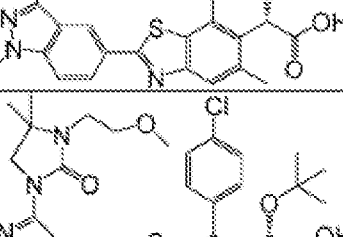
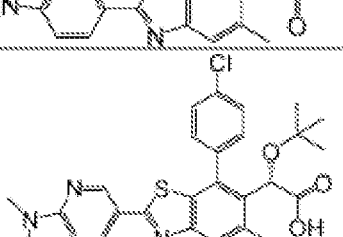
	<u>Estructura</u>	<u>Nº</u> <u>Compuesto</u>	<u>WT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>BT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>DE</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>Estabilidad</u> <u>Hum MS</u> <u>t1/2</u> <u>(min)</u>
5		136	14	857	1698	
10						
15		106	29	864	3077	395
20						
25		113	5	871	1523	
30						
35		59	8	883	1734	395
40						
45		52	8	905	946	223
50						
55		155	13	922	1919	
60						
65		127	8	932	1702	

Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 RT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum MS t1/2 (min)
	102	13	934	1271	
	197	18	936	2679	168
	92	14	938	1945	363
	34	31	968	1173	
	69	5	972	1154	343
	23	99	987	356	

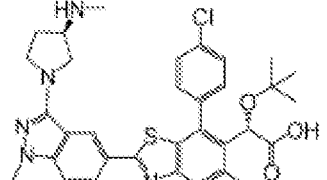
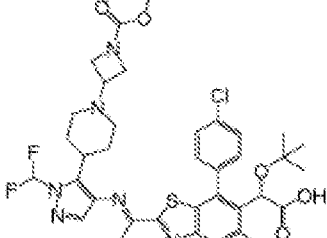
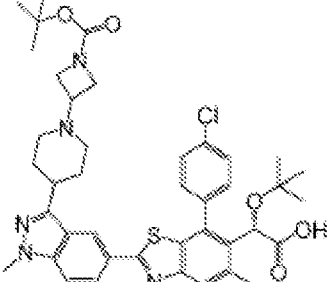
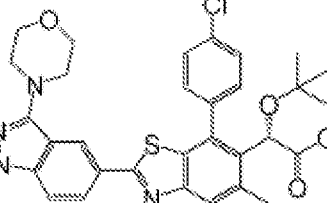
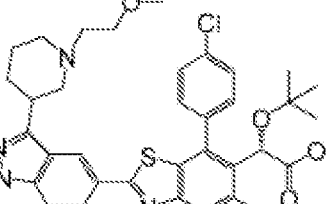
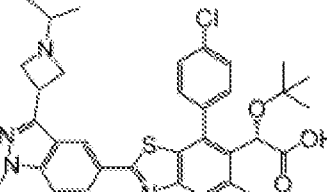
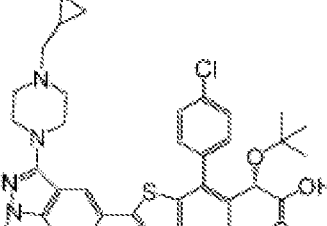
	<u>Estructura</u>	<u>Nº</u> <u>Compuesto</u>	<u>WT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>RT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>DE</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>Estabilidad</u> <u>Hum MS</u> <u>t1/2</u> <u>(min)</u>
5		93	13	1008	3451	395
10						
15		189	12	1023	1403	
20						
25		2	7	1024	2583	109
30						
35		198	9	1044	4618	
40						
45		36	14	1078	3575	
50						
55		114	12	1085	2203	
60						
65		8	13	1091	1334	

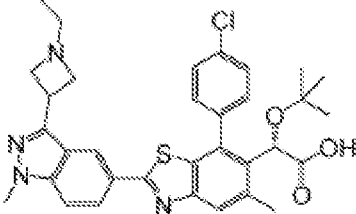
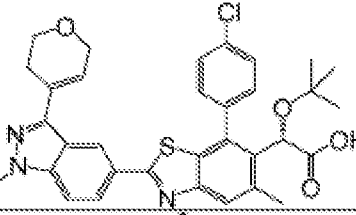
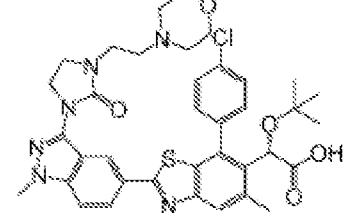
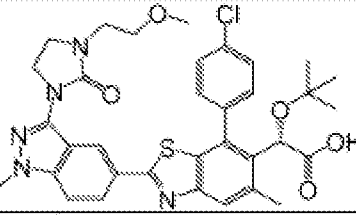
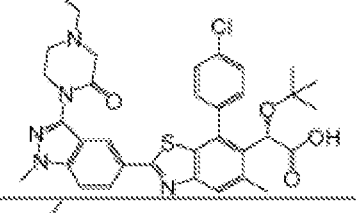
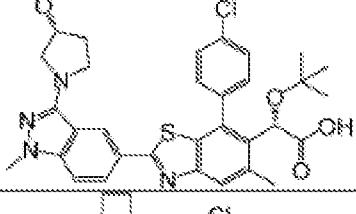
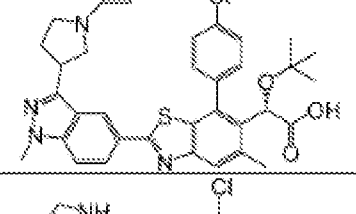
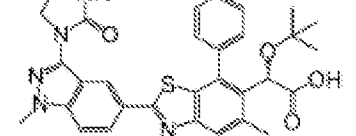
	Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 BT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum MS t1/2 (min)
5						
10		132	25	1100	1684	395
15						
20		107	23	1113	2365	
25						
30		111	5	1151	2876	
35						
40		68	5	1155	1602	395
45						
50		134	13	1164	2244	89
55		19	12	1166	2780	249
60		90	8	1178	1354	395
65						

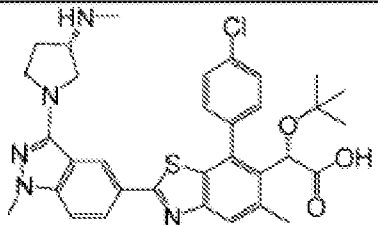
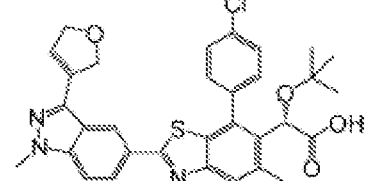
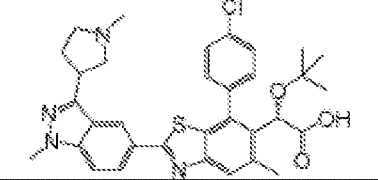
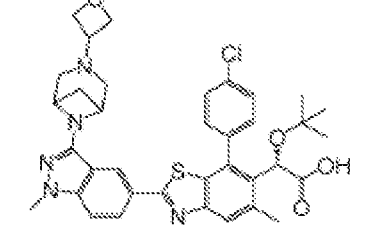
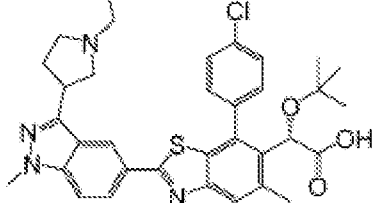
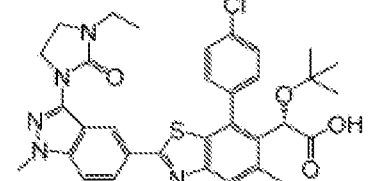
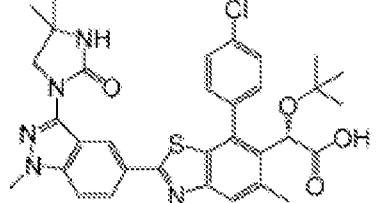
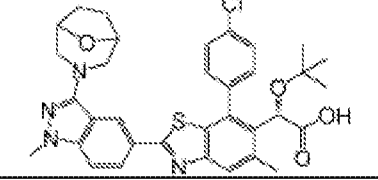
Estructura	N° Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 RT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum.MS 11/2 (min)
	117	27	1179	1686	
	13	10	1227	3128	
	88	10	1242	1696	395
	84	48	1250	1872	
	112	10	1250	2112	
	4	10	1268	1744	395

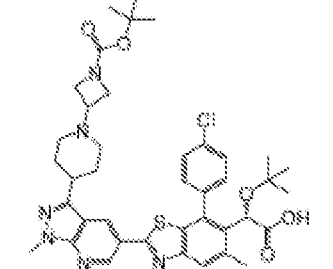
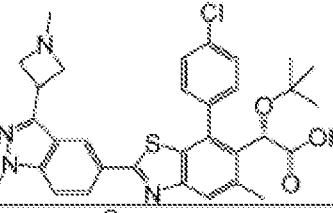
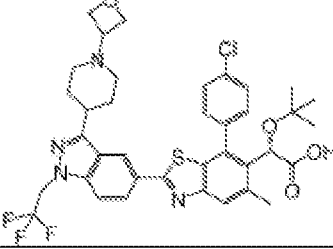
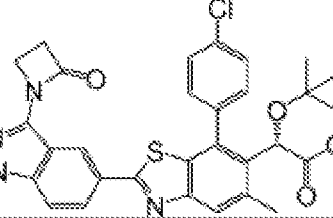
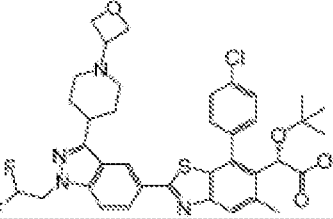
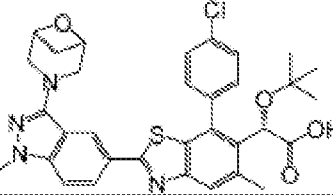
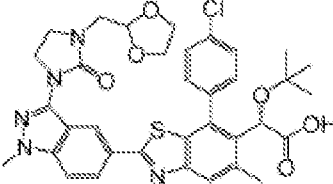
	<u>Estructura</u>	<u>Nº</u> <u>Compuesto</u>	<u>WT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>RT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>DE</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>Estabilidad</u> <u>Hum.MS</u> <u>11/2</u> <u>(min)</u>
5		158	11	1301	1670	
10						
15		85	57	1349	1166	
20						
25		56	4	1386	2071	395
30						
35		124	4	1440	3443	395
40						
45		122	14	1443	3813	269
50						
55		123	11	1446	7088	96
60						
65		195	35	1464	2292	

	<u>Estructura</u>	<u>Nº</u> <u>Compuesto</u>	<u>WT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>BT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>DE</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>Estabilidad</u> <u>Hum MS</u> <u>11/2</u> <u>(min)</u>
5						
10		80	13	1512	2278	325
15						
20		142	12	1565	2331	
25						
30		145	12	1592	2168	129
35						
40		115	14	1599	2449	
45						
50		61	7	1607	2703	217
55						
60		91	11	1722	2440	
65						
		146	31	1745	2215	

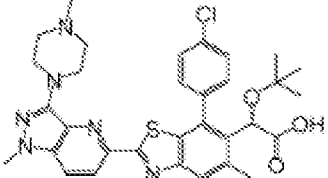
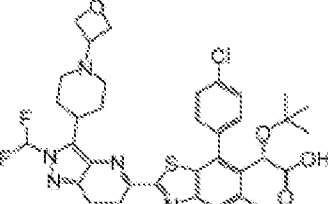
Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 BT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad HumMS t1/2 (min)
	95	41	1748	11505	
	190	6	1765	2748	
	28	73	1801	2258	
	144	10	1809	3273	
	77	9	1810	3273	130
	54	6	1829	3294	395
	100	10	1883	3587	194

Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T174I BT CE50 (nM)	T174I DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum MS t1/2 (min)
	58	9	1930	3092	395
	18	14	2154	4502	
	83	17	2231	2813	
	79	7	2325	2183	395
	86	15	2334	1995	
	140	29	2369	2630	
	71	5	2469	2239	395
	78	32	2693	3194	

	<u>Estructura</u>	<u>Nº</u> <u>Compuesto</u>	<u>WT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>BT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>DE</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>Estabilidad</u> <u>Hum.MS</u> <u>t1/2</u> <u>(min)</u>
5						
10		94	38	2717	2519	
15						
20		51	15	2725	3591	
25		63	10	2796	13152	395
30						
35		166	11	2835	2141	
40		64	11	2842	2624	395
45						
50		82	14	3088	3866	395
55		121	39	3481	2692	
60						
65		141	24	3557	3930	

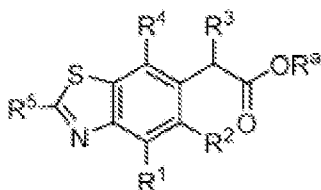
Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 RT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad HumMS 11/2 (min)
	116	40	3812	5192	
	57	13	4263	4136	395
	41	3828	4976	5308	
	3	43	5714	5714	
	42	5039	5714	5714	
	143	27	5775	5610	
	81	13	6593	6973	

	<u>Estructura</u>	<u>Nº</u> <u>Compuesto</u>	<u>WT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>BT</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>T1741</u> <u>DE</u> <u>CE50</u> <u>(nM)</u>	<u>Estabilidad</u> <u>Hum MS</u> <u>t1/2</u> <u>(min)</u>
5						
10		97	150	6889	9186	
15						
20		139	88	7610	5777	
25						
30		131	10	7946	3743	249
35						
40		53	45	8909	57000	
45						
50		96	61	10259	9207	
55						
60		89	107	57000	57000	
65						
		101	58	57000	57000	
		87	13			395

Estructura	Nº Compuesto	WT CE50 (nM)	T1741 BT CE50 (nM)	T1741 DE CE50 (nM)	Estabilidad Hum MS t1/2 (min)
	196	4			395
	195				

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es H o alquilo (C₁-C₆);

R² es H o alquilo (C₁-C₆);

R^a es H o alquilo (C₁-C₆);

R³ es Oalquilo (C₁-C₆) o Ocicloalquilo (C₁-C₆);

R⁴ es un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 8 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 13 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con 1 a 10 R^f;

cada R^f es independientemente halo, R^x, OR^x, SR^x, CN, S(O)R^x, SO₂R^x, OSO₂R^x, N(R^x)₂, NO₂, NR^xC(O)R^x, NR^xC(O)(CO)R^x, NR^xC(O)N(R^x)₂, NR^xC(O)OR^x, N(R^x)S(O)R^x, N(R^x)SO₂R^x, N(R^x)SO₂OR^x, C(O)R^x, C(O)OR^x, OC(O)R^x, OC(O)OR^x, C(O)N(R^x)₂, OC(O)N(R^x)₂, o un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o dos R^f en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo;

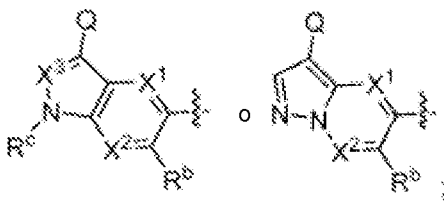
cada R^x es independientemente H, halo, N(R^y)₂, C(O)OR^y, alifático C₁₋₈, heteroalifático C₁₋₈, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 3-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo opcionalmente sustituido, o dos R^x en el mismo nitrógeno se toman juntos para formar un anillo saturado, parcialmente saturado o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos R^x en el mismo carbono o en carbonos adyacentes se toman opcionalmente juntos para formar un cicloalquilo (C₃-C₆), o un anillo monocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos R^x en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo;

en donde el alifático C₁₋₈, heteroalifático C₁₋₈, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 3-8 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 R^z;

cada R^z es independientemente halo, alifático C₁₋₈ o heteroalifático C₁₋₈;

cada R^y es independientemente H o alquilo (C₁-C₆);

R⁵ es



R^b es H o alquilo (C₁-C₆);

R^c es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), donde R^c está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente entre halo, D, OR^x y N(R^x)₂;

Q es un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, donde Q está sustituido con 1 a 5 R^e;

cada R^e es un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, donde R^e está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^g;

cada R^g es independientemente halo, R^x, OR^x, N(R^x)₂, C(O)R^x, C(O)OR^x, OC(O)R^x, OC(O)OR^x, S(O)₂R^x, heterocicloalquilo de 3-4 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o dos R^g en el mismo carbono se toman juntos para formar un grupo oxo, o dos R^g en el mismo azufre se toman juntos opcionalmente para formar un grupo oxo;

X¹ es N o C(H);

X² es N o C(H);

X³ es N o C(H).

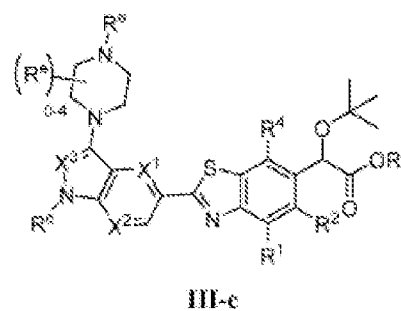
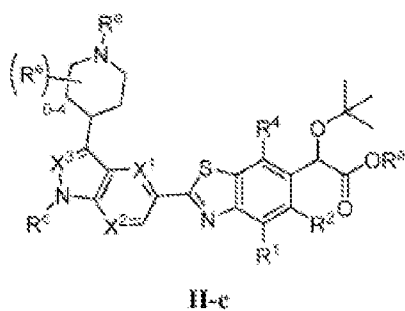
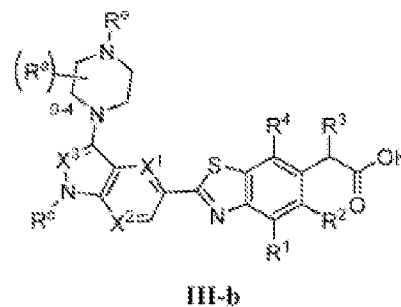
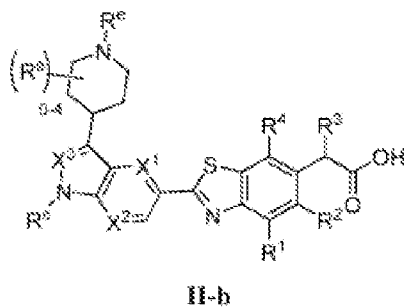
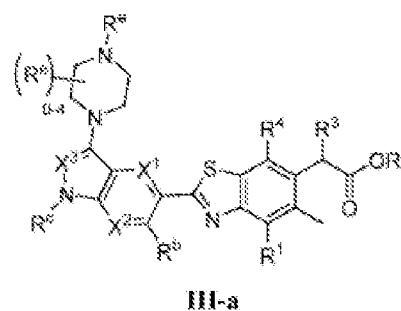
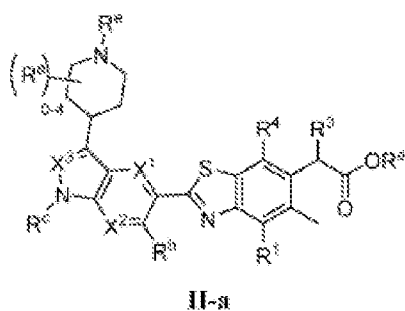
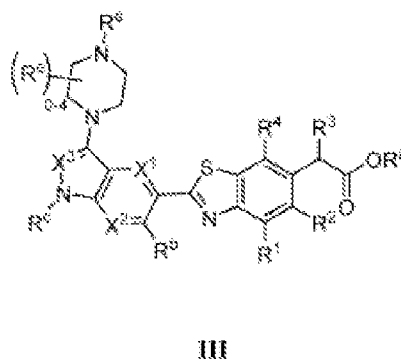
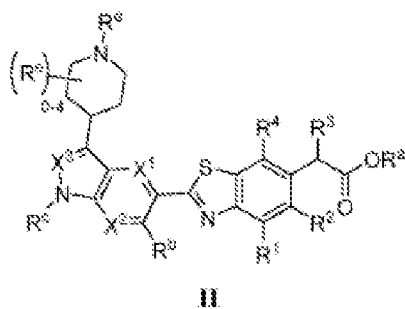
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es:

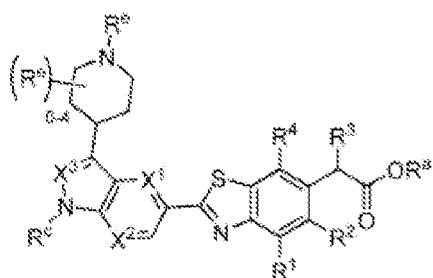
a) un heterocicloalquilo monocíclico saturado de 5 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, donde Q está sustituido con 1-2 R⁶; o:

b) de la siguiente fórmula:

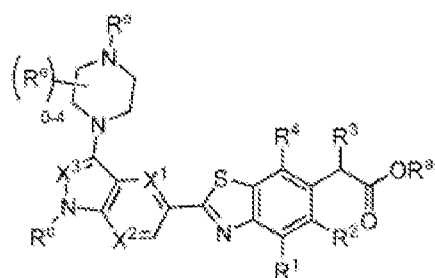


3. El compuesto de la reivindicación 1, de cualquiera de las siguientes fórmulas:

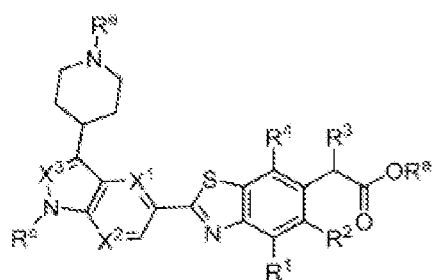




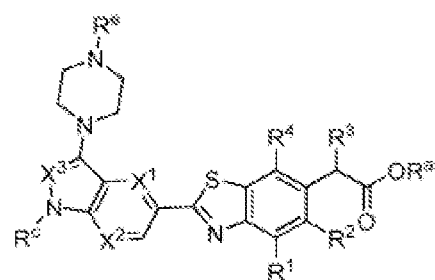
II-d



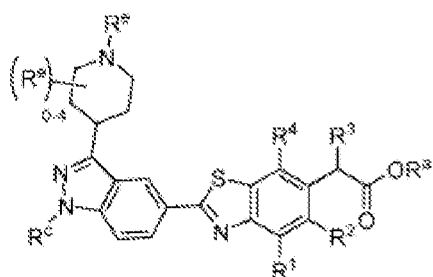
III-d



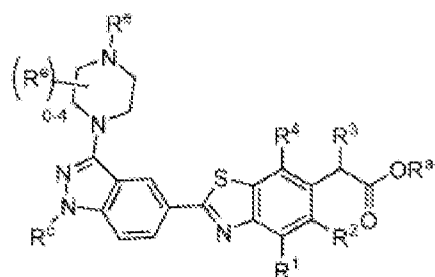
II-e



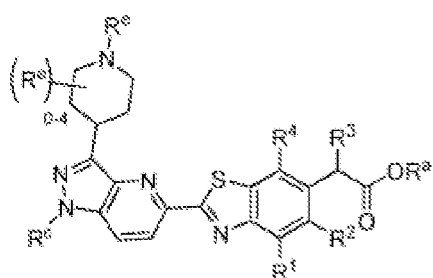
III-e



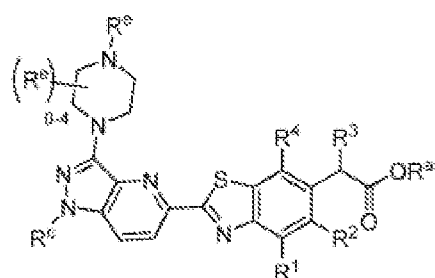
II-f



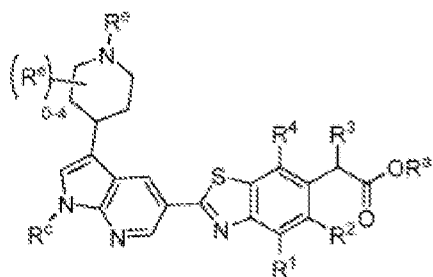
III-f



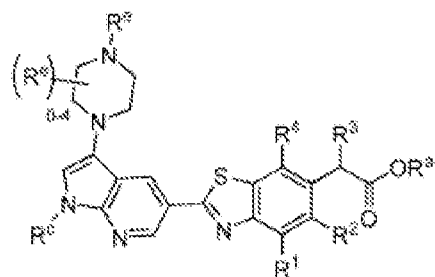
II-g



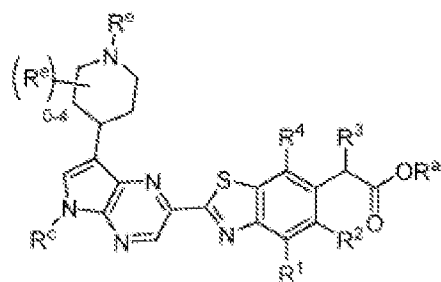
III-g



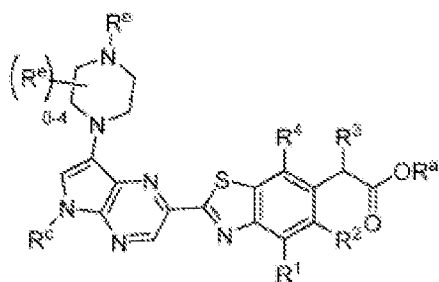
II-h



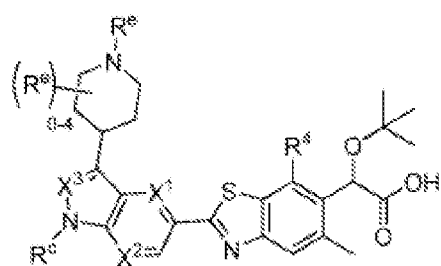
III-h



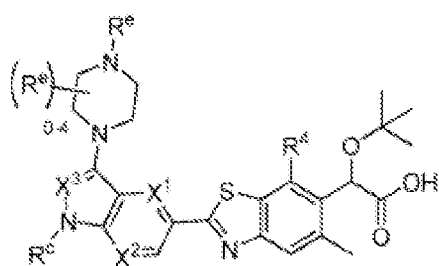
II-i



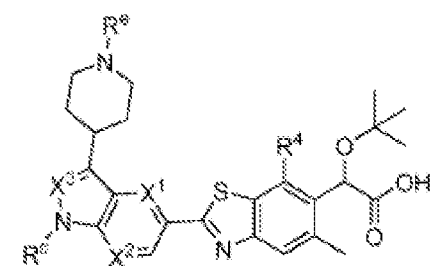
III-i



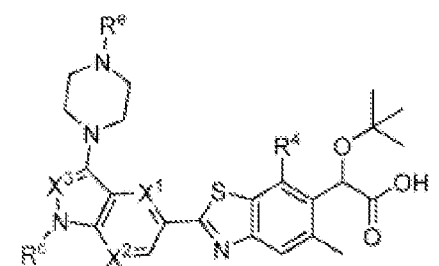
II-j



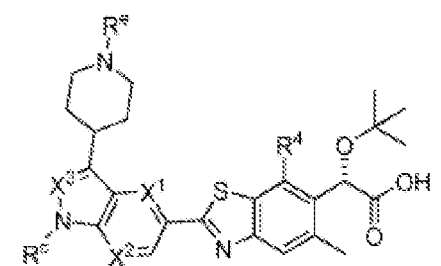
III-j



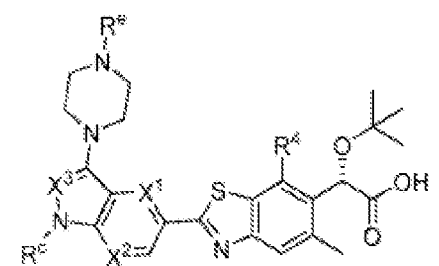
II-k



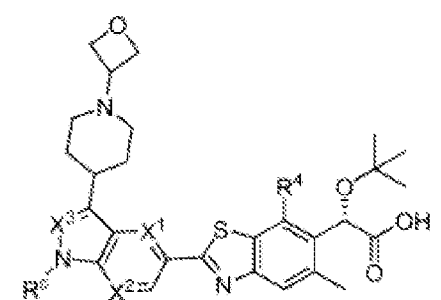
III-k



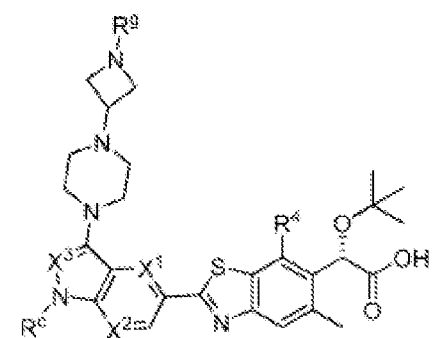
II-l



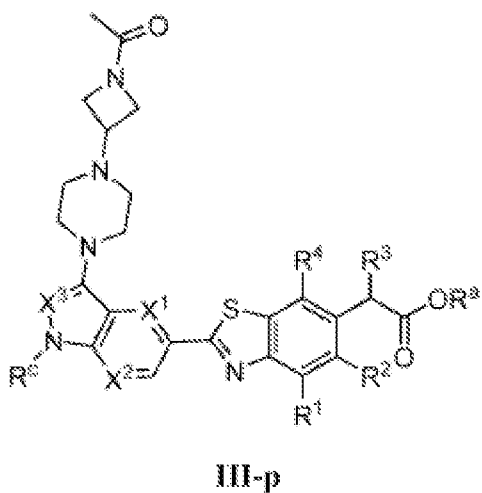
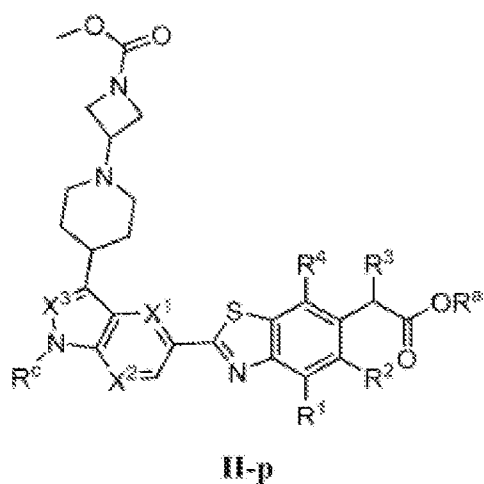
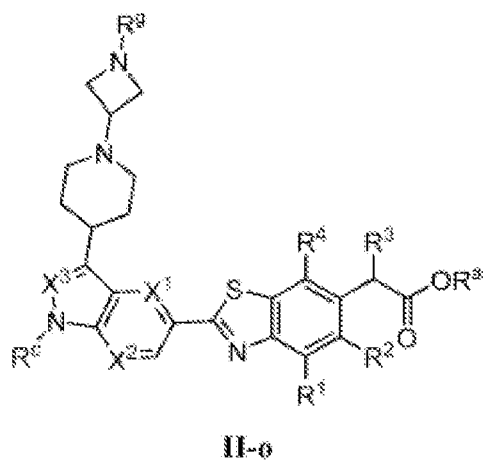
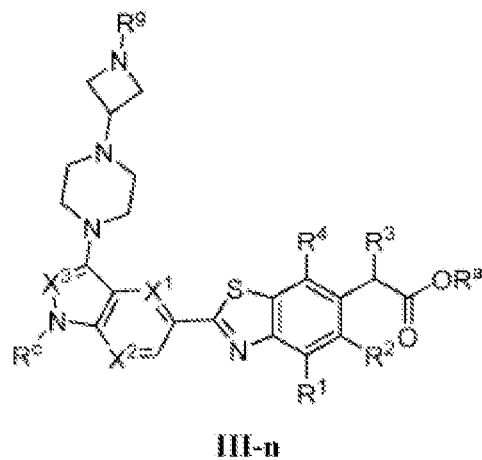
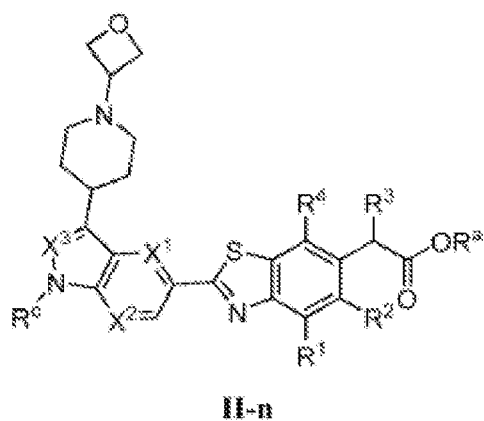
III-l



II-m

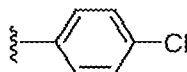


III-m



4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^1 es H.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^2 es metilo.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^a es H.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^3 se selecciona entre *O-nPr*, *O-iPr*, *O-ciclopropilo* y *O-tBu*.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:

- a) R^4 es un anillo arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo arilo está opcionalmente sustituido con 1-4 R^f ; o:
 b) R^4 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1-4 R^f ; o:
 c) R^4 es fenilo opcionalmente sustituido en la posición para con un R^f ; o:
 d) R^4 está opcionalmente sustituido con 1-4 R^f , donde cada R^f es independientemente halo; o:
 e) R^4 está sustituido con un R^f , donde R^f es cloro; o:
 f) es;



9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^b es H.

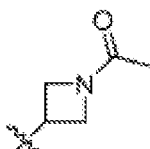
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^e es:

- a) alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente entre halo, D, OR^X ,
 b) metilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre halo, D, OR^X y
 c) metilo sustituido con 1-3 flúor; o:
 d) metilo sustituido con dos flúor; o:
 e) metilo; o:
 f) etilo; o:
 g) cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente entre halo, D,
 h) ciclopropilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre halo, D, OR^X ,
 i) ciclopropilo.

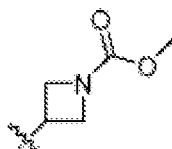
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Q está sustituido con un R^e .

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^e es:

- a) un heterocicloalquilo de 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-3 R^g ; o:
 b) un heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, donde R^e está opcionalmente sustituido con 1-3 R^g ; o:
 c) acetidina opcionalmente sustituida con 1-2 R^g ; o:
 d) es acetidina N-sustituida; o:
 e) es



- ; o:
 f) es;



- o:
 g) es oxetano opcionalmente sustituido con 1-2 grupos R^g ; o:
 h) es



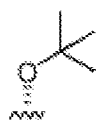
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que cada R^g es independientemente R^X , OR^X , $C(O)R^X$ o $C(O)OR^X$.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde X^1 es N o C(H).

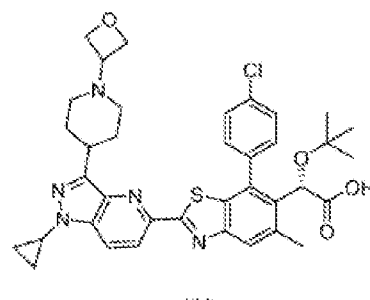
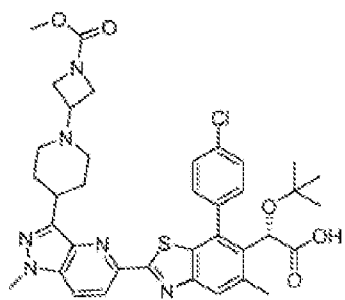
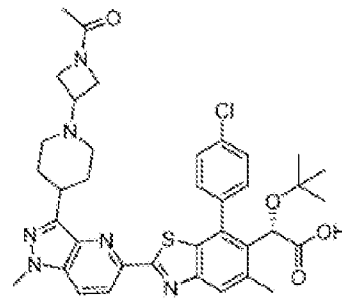
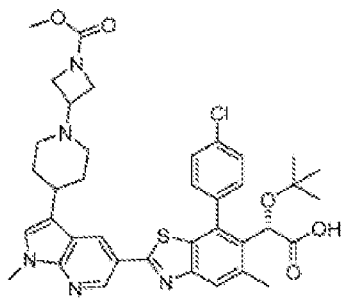
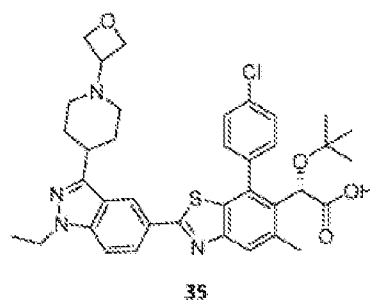
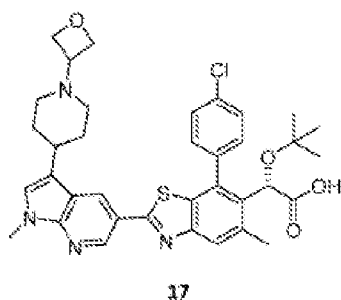
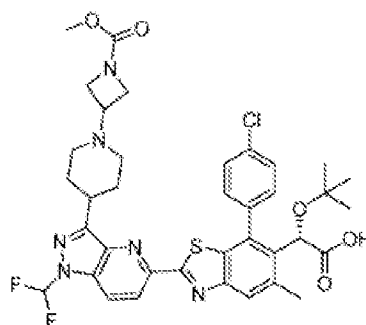
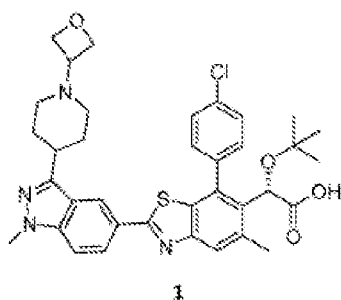
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que X^2 es N o C(H).

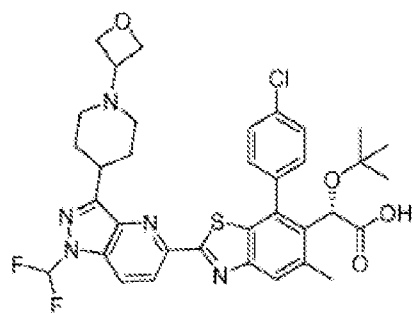
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde X^3 es N o C(H).

5 17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R^3 es

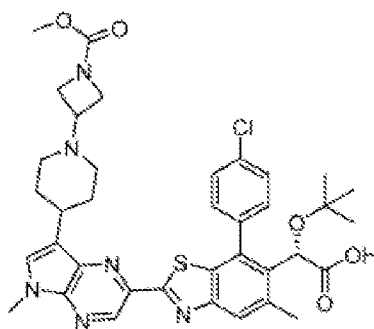


18. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre:

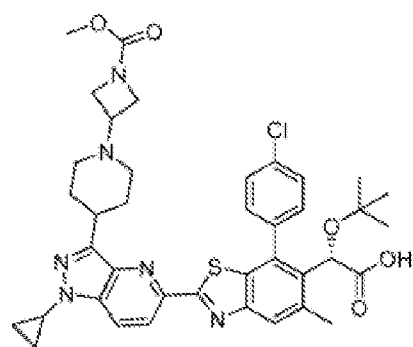




194



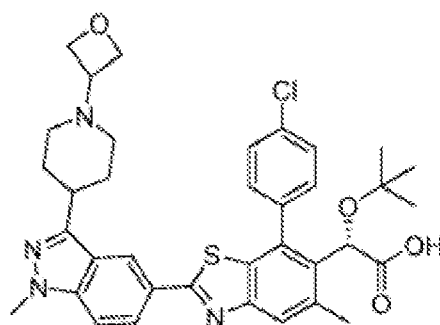
199



150

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

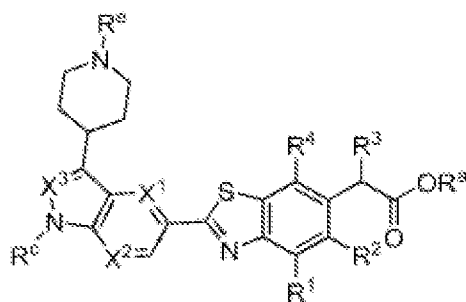
19. Un compuesto de la reivindicación 1, que es el Compuesto 1:



4554

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula II-e:



III-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es H;
 R^2 es alquilo (C_1-C_6);
 R^3 es H;
 R^4 es Oalquilo (C_1-C_6);
 R^5 es



R^6 es alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_6), donde R^6 está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos seleccionados independientemente entre halo, D, OR^x y $N(R^x)_2$;

R^7 es un heterocicloalquilo de 4 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre N o O, donde R^7 está opcionalmente sustituido con 1-2 R^9 ;

cada R^9 es independientemente $C(O)R^x$ o $C(O)OR^x$; y cada R^x es independientemente alifático C_{1-8} .

21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que:

- a) X^1 es N, X^2 es C(H) y X^3 es N; o:
- b) X^1 es C(H), X^2 es C(H) y X^3 es N; o:
- c) X^1 es C(H), X^2 es N y X^3 es C(H); o:
- d) X^1 es N, X^2 es N y X^3 es C(H).

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Un compuesto de Fórmula I como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero.

24. Un compuesto de Fórmula I como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, inhibidores de la maduración, inhibidores de la unión y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.