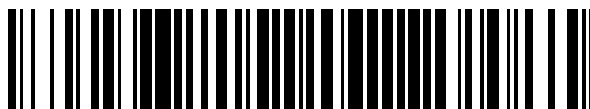


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 823 127**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2017** **PCT/US2017/041880**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.01.2018** **WO18013776**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2017** **E 17742926 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2020** **EP 3484894**

54 Título: **Compuestos tricíclicos de quinolina y azaquinolina sustituidos con heteroarilo como inhibidores de PAR4**

30 Prioridad:

14.07.2016 US 201662362121 P

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

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 823 127 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos tricíclicos de quinolina y azaquinolina sustituidos con heteroarilo como inhibidores de PAR4

5 **Campo de la invención**

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

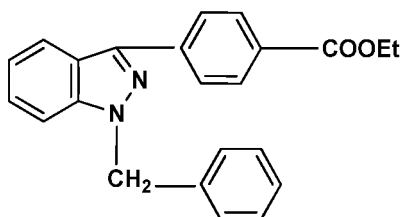
Antecedentes de la invención

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

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

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

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



58

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

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

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

Wandong *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 24, n.º 19, (2014), págs. 4708 - 4713 desvela ciertos indoles sustituidos como antagonistas selectivos de PAR4.

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

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

10

Sumario de la invención

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

15

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

20

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

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

25

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

30

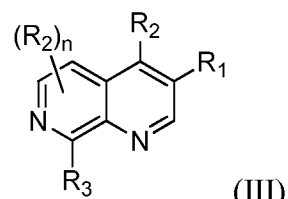
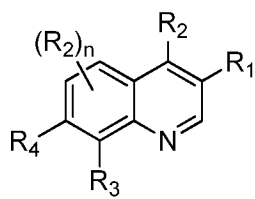
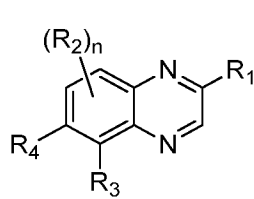
La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para su uso en terapia.

35

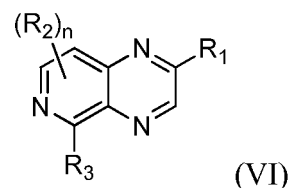
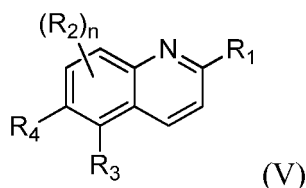
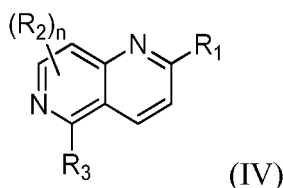
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

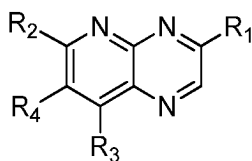
40 Descripción detallada

El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII):

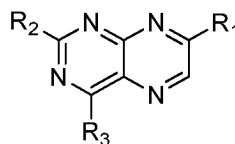


45





(VII)



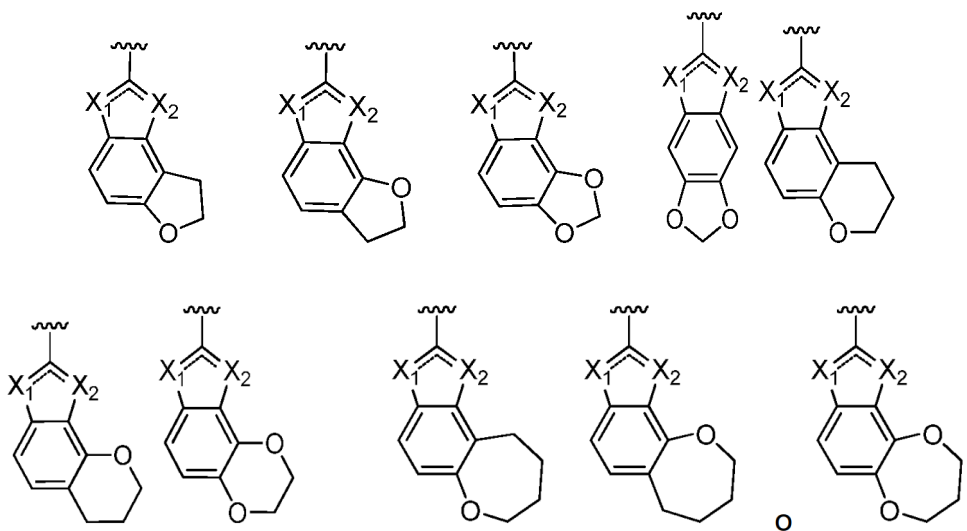
(VIII)

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

- 5 R_1 es F, Cl, -OH, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fluorocicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{2-4} , cicloalcoxi C_{3-6} , (alcoxi C_{1-3})-(alqueno C_{1-3}), (alcoxi C_{1-3})-(fluoroalqueno C_{1-3}), (deuteroalcoxi C_{1-3})-(deuteroalqueno C_{1-3}), (fluoroalcoxi C_{1-3})-(alqueno C_{1-3}), (fluoroalcoxi C_{1-3})-(fluoroalqueno C_{1-3}), $-(CH_2)_{1-3}O$ (fenilo), $-(CH_2)_{1-3}NR_aR_a$, $-C(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)NR_aR_a$, $-C(O)NR_bR_b$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo $C_{1-6})_2$, azetidino, pirrolidino, furano, pirano, piperidino, morfolino, piperazino, $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-3}), $-S(O)_2NR_aR_a$, alquiltio C_{1-3} o fluoroalquiltio C_{1-3} ;
- 10 R_2 , en cada caso, es independientemente H, F, Cl, Br, -OH, -CN, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-3} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , fluorocicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , fluoroalcoxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-3} , fluoroalquiltio C_{1-3} , (alcoxi C_{1-3})-(alqueno C_{1-3}), (fluoroalcoxi C_{1-3})-(alqueno C_{1-3}), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)N$ (alquilo $C_{1-6})_2$, $-C(O)NR_bR_b$, $-CH(OH)$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-CH(OH)$ (fenilo), $CH(OH)$ (piridilo), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-3}), $-S(O)_2NR_aR_a$ o un grupo cíclico seleccionado entre fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclo de 5 a 7 miembros, en donde dicho grupo cíclico está sustituido con cero a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, hidroxilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , ciclopropilo y -CN;

R_3 es:

20



- 25 (i) X_1 es N y X_2 es S, O o NH;
 (ii) X_1 es O y X_2 es CH o N;
 (iii) X_1 es NH y X_2 es CH; o
 (iv) X_1 es CH y X_2 es S o NH;

- 30 y las líneas discontinuas representan la posición variable de un doble enlace para mantener la aromaticidad, cada R_3 está sustituido con R_{3a} y cero a 3 R_{3b} ;

R_{3a} es:

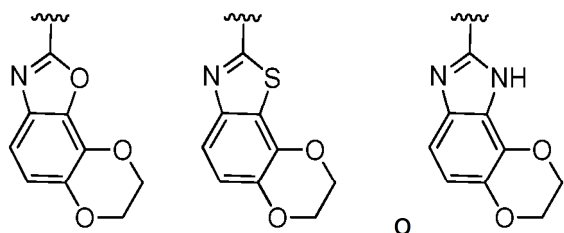
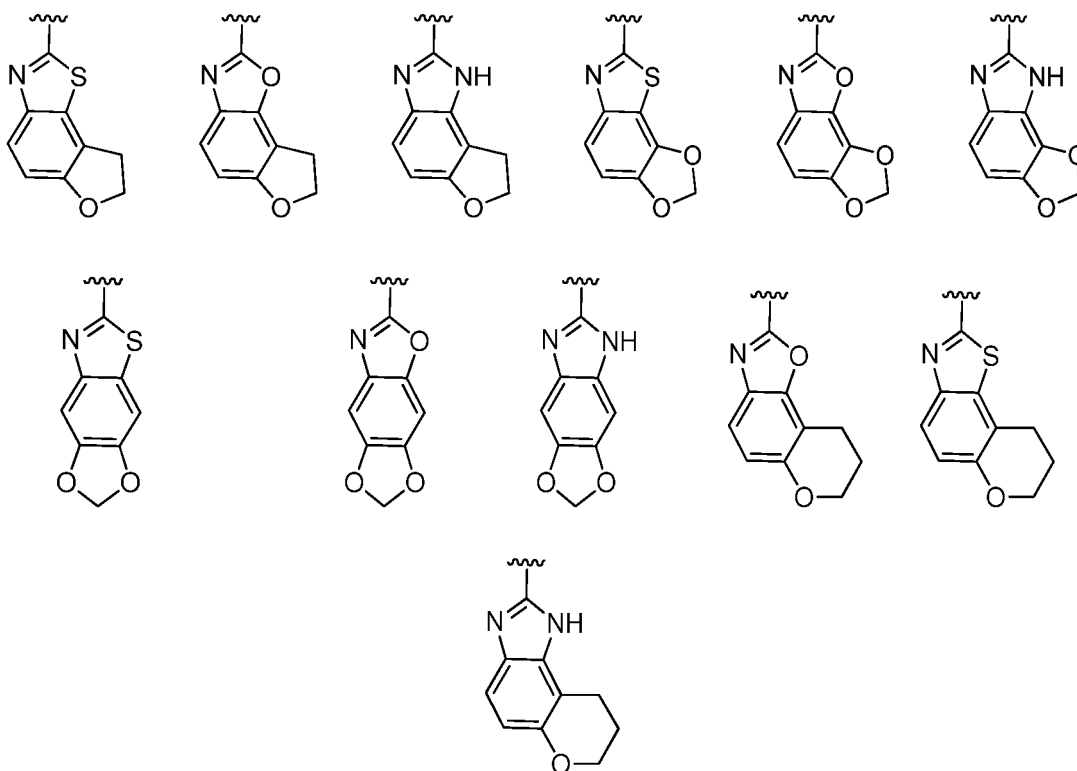
- 35 (i) H, hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxifluoroalquilo C_{1-6} , $-C(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $-CR_aR_aNHC(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-CR_aR_aNHC(O)$ (fluoroalquilo C_{1-6}), $-CR_aR_aNHC(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $-CR_aR_aNHC(O)O(CH_2)_{1-3}$ (alcoxi C_{1-3}), $-CR_aR_aNHC(O)O$ (fluoroalquilo C_{1-4}), $-CR_aR_aN_aS(O)_2$ (alquilo C_{1-3}), $CR_aR_aN_aS(O)_2$ (fluoroalquilo C_{1-3}), $-CR_aR_aOP(O)(OH)_2$, $-CR_aR_aNHC(O)R_x$, $-CR_aR_aNHC(O)OR_x$, $-CR_aR_aNHC(O)CH_2R_x$, $-CR_aR_aNHC(O)OCH_2R_x$, $-CR_aR_aOC(O)NHR_x$, $-CR_aR_aNHC(O)NHR_x$, $-CR_aR_aOR_x$ o $-CR_aR_aOC(O)R_x$;
- 40 (ii) $-CH(OH)CR_hR_jR_j$ en donde R_h y R_j son independientemente H, F, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-3} o fluoroalcoxi C_{1-3} , o tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-8} o un anillo de heterociclilo de 4 a 7 miembros; y R_j es H, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-5} , (alcoxi C_{1-3})-(alquilo C_{1-3}), cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo;

R_x es ciclocalquilo C₃₋₆, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, pirrolopiridinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, imidazopiridinilo u oxodihidrobenzo[d]oxazolilo, cada uno sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, alcoxi C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, hidroxi-fluoroalcoxi C₁₋₆, fenoxi, -NR_aR_a, -C(O)NR_aR_a, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NR_bR_b, -C(O)NR_a(hidroxialquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)Oalquilo C₁₋₄, -C(O)(morfolinilo), -S(O)₂NR_aR_a, -CH(OH)CH₂OH, -CH=CH₂, -NHC(O)CH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH(Me)OH, isoxazolilo, fenoxi, fenilo, pirrolidinilo, tiofenilo y metil triazolilo;

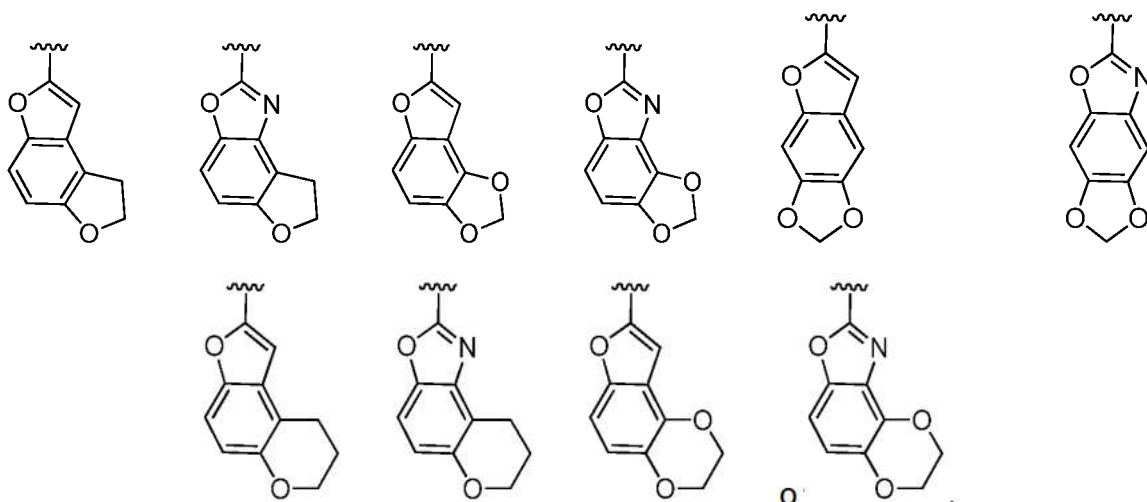
R_{3b}, en cada caso, es independientemente H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, -OCHF₂, ciclocalquilo C₃₋₆, fluorociclocalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃ o fluoroalcoxi C₁₋₃; R₄ es H, F, Cl o -CH₃;

R_a, en cada caso, es independientemente H, alquilo C₁₋₄ o fluoroalquilo C₁₋₄; dos R_b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclo de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0-1 átomos de oxígeno o azufre; y n es cero, 1 o 2.

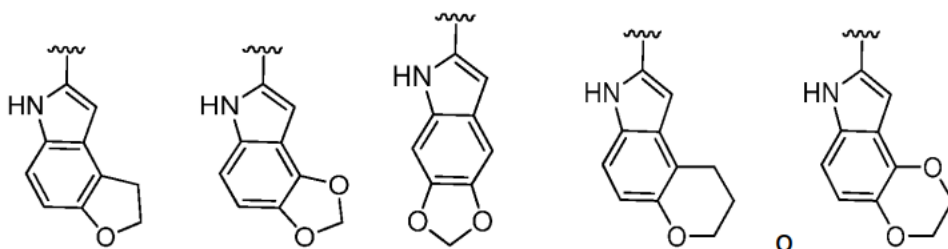
Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) a (VIII) o una sal del mismo, en donde X₁ es N y X₂ es S, O o NH; R₃ está sustituido con R_{3a} y cero a 3 R_{3b}; y R₁, R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄ y n se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización, compuestos en los cuales R₃ es:



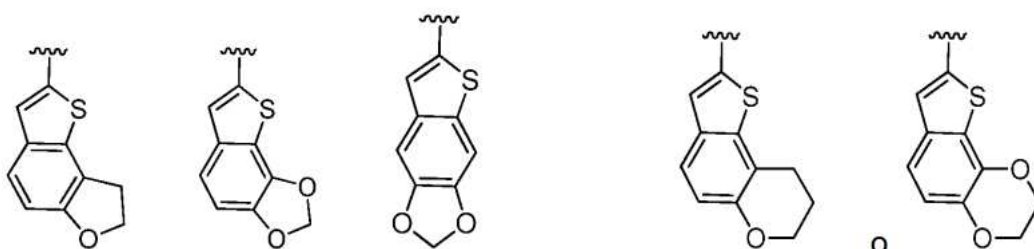
Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) a (VIII) o una sal del mismo, en donde X₁ es O y X₂ es CH o N; R₃ está sustituido con R_{3a} y cero a 3 R_{3b}; y R₁, R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄ y n se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización, compuestos en los cuales R₃ es:



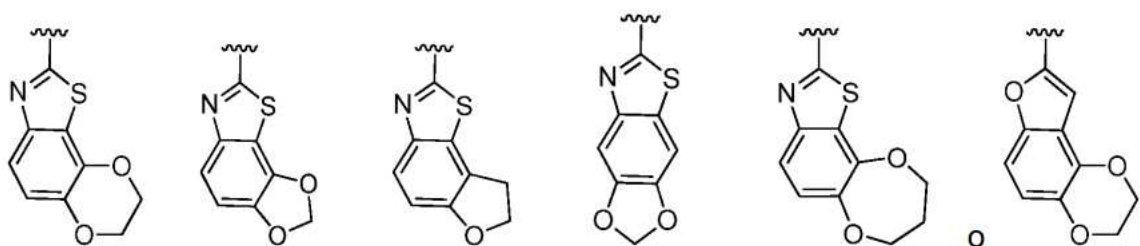
- 5 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) a (VIII) o una sal del mismo, en donde X_1 es NH y X_2 es CH; R_3 está sustituido con R_{3a} y cero a 3 R_{3b} ; y R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y n se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización, compuestos en los cuales R_3 es:



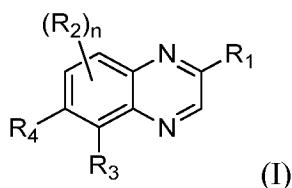
- 10 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) a (VIII) o una sal del mismo, en donde X_1 es CH y X_2 es S; y R_3 está sustituido con R_{3a} y cero a 3 R_{3b} ; y R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y n se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización, compuestos en los cuales R_3 es:



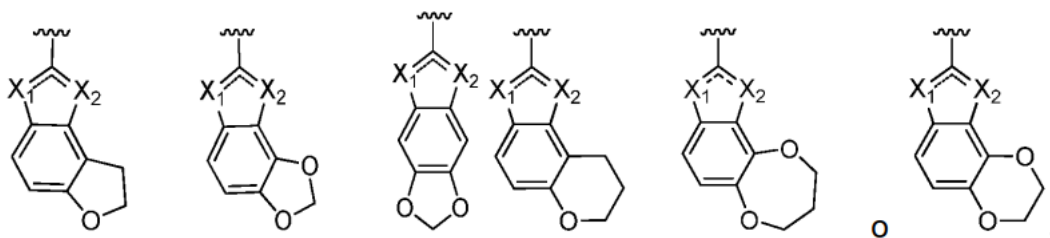
- 15 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) a (VIII) o una sal del mismo, en donde X_1 es N y X_2 es S; o X_1 es O y X_2 es CH; y R_3 está sustituido con R_{3a} y cero a 3 R_{3b} ; y R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y n se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización, compuestos en los cuales R_3 es:



Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I):

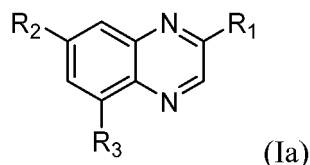


o una sal del mismo, en donde:
R₃ es:

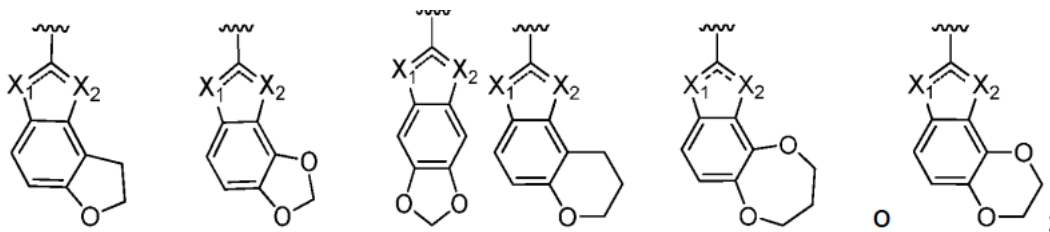


(i) X₁ es N y X₂ es S u O; o (ii) X₁ es O y X₂ es CH; y las líneas discontinuas representan la posición variable de un doble enlace para mantener la aromaticidad; cada R₃ está sustituido con R_{3a} y cero a 3 R_{3b}; y R₁, R₂, R_{3a}, R_{3b}, R₄ y n se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ia):

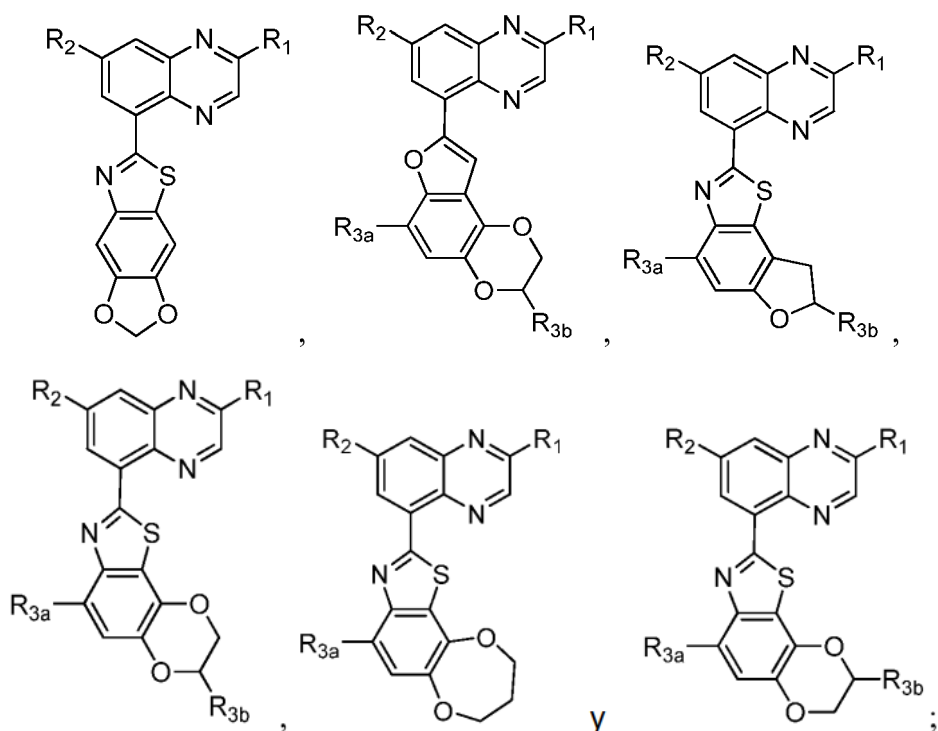


o una sal del mismo, en donde: R₁ es -CH₃, -OCH₃ o -OCHF₂; R₂ es Cl, -CN, -CH₃, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH o -CH=CH₂; R₃ es:



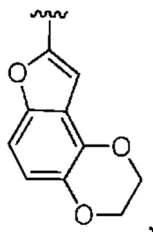
(i) X₁ es N y X₂ es S, O o NH; (ii) X₁ es O y X₂ es CH o N; (iii) X₁ es NH y X₂ es CH; o (iv) X₁ es CH y X₂ es S; y las líneas discontinuas representan la posición variable de un doble enlace para mantener la aromaticidad; cada R₃ está sustituido con R_{3a} y cero a 3 R_{3b}; R_{3a} es H, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH(OH)C(CH₃)₃, -CH(OH)(trifluorometil ciclopropilo), -CH(OH)(trifluorometil ciclobutilo), -CH(OH)(metil ciclohexilo), -CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)CF₃, -CH₂NHC(O)CH₂(fenilo), -CH₂NHC(O)(morfolinilo), -CH₂NHC(O)OCH₃, -CH₂NHC(O)NH(ciclopropilo), -CH₂NHC(O)NH(fenilo), -CH₂NHC(O)OCH₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH₃, -CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)OCH₂C(CH₃)₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH₂F, -CH₂NHC(O)OCH₂CF₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHS(O)₂CH₃, -CH₂O(metil pirimidinilo), -CH₂OC(O)(dimetilaminopiridinilo), -CH₂OP(O)(OH)₂, -C(O)OCH₃, -CH₂NHC(O)OR_x, -CH₂NHC(O)OCH₂R_x o -CH₂OC(O)NHR_x; R_x es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, oxoisindolinilo, pirrolopiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, imidazopiridinilo u oxodihidrobenzo[d]oxazolilo, cada uno sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₂OH, alcoxi C₁₋₂, fenoxi, -NR_aR_a, -C(O)NR_aR_a, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)(morfolinilo), -CH(OH)CH₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CF₂OH, -OCH₂CH(CH₃)OH, -CH=CH₂, -NHC(O)CH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, isoxazolilo, fenoxi, fenilo, pirrolidinilo, tiofenilo y metil triazolilo; y R_a, en cada caso, es independientemente H o -CH₃.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ia) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre:



5 y R_1 , R_2 , R_{3a} , y R_{3b} se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ia) o una sal del mismo, en donde: R_1 es alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ; R_2 es alquilo C_{1-2} o hidroxialquilo C_{1-2} ; R_3 es:

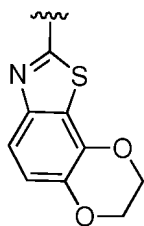


10

en donde R_3 está sustituido con R_{3a} y cero a 3 R_{3b} ; R_{3a} es hidroxialquilo C_{1-3} o $-CH_2OC(O)NHR_x$; R_x es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, $-CN$, alquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-2} ; y cada R_{3b} es independientemente Cl, $-CN$, $-CH_3$, $-OCH_3$ o $-OCHF_2$. Se incluyen en esta
15 realización, compuestos en los cuales R_1 es $-OCH_3$; R_2 es $-CH_3$; R_{3a} es $-CH_2OH$ o $-CH_2OC(O)NHR_x$; R_x es piridinilo sustituido con cero a 1 sustituyente seleccionado entre $-CH_3$ u $-OCH_3$; y R_{3b} es Cl o $-CH_3$.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ia) o una sal del mismo, en donde: R_1 es alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ; R_2 es alquilo C_{1-2} o hidroxialquilo C_{1-2} ; R_3 es:

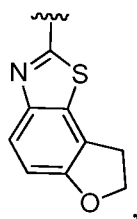
20



en donde R_3 está sustituido con R_{3a} y cero a 2 R_{3b} ; R_1 es alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-2} o alcoxi C_{1-3} ; R_2 es H, F, Cl, $-CN$, alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-4} o $-CH=CH_2$; R_{3a} es H, hidroxialquilo C_{1-6} , $-CH(OH)CHR[(cicloalquilo C_{3-6})$, $-CH_2NHC(O)O(alquilo C_{1-4})$, $-CH_2OR_x$, $-CH_2OC(O)R_x$ o $-CH_2OC(O)NHR_x$; R_j es $-CH_3$ o $-CF_3$; R_x es benzo[d]oxazolilo, imidazopiridinilo, oxodihidrobenzo[d]oxazolilo, fenilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo o tetrahidroisoquinolinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F,
25

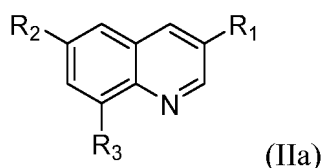
- Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CH(OH)CH₂OH, -CH=CH₂, -O(alquilo C₁₋₃), -OCH₂CH₂NR_aR_a, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_aR_a, -C(O)(morfolinilo), -NR_aR_a, -NHC(O)(alquilo C₁₋₃), metiltriazolilo, tiofenilo, pirrolidinilo, fenilo y fenoxi; cada R_{3b} es independientemente F, Cl, -CH₃ o -CHF₂; y cada R_a es independientemente H o -CH₃. Se incluyen en esta realización compuestos en los cuales R₁ es -CH₃, -OCH₃ o -OCHF₂; R₂ es Cl, -CN, -CH₃, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH o -CH=CH₂; R_{3a} es H, -CH₂OH, -CH(OH)C(CH₃)₃, -CH(OH)CH(ciclopropil)(CF₃), -CH(OH)CH(ciclobutil)(CF₃), -CH(OH)CH(ciclohexil)(CH₃), -CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂O(metil pirimidinilo), -CH₂OC(O)(dimetilamino piridinilo) o -CH₂OC(O)NHR_x; R_x es benzo[d]oxazolilo, imidazopiridinilo, oxodihidrobencodioxazolilo, fenilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo o tetrahidroisoquinolinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CH(OH)CH₂OH, -CH=CH₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)NH₂, -C(O)(morfolinilo), -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, metiltriazolilo, tiofenilo, pirrolidinilo, fenilo y fenoxi; y cada R_{3b} es independientemente F, Cl, -CH₃ o -CHF₂.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ia) o una sal del mismo, en donde: R₁ es alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃; R₂ es Cl, -CN, alquilo C₁₋₂ o hidroxialquilo C₁₋₂; R₃ es:

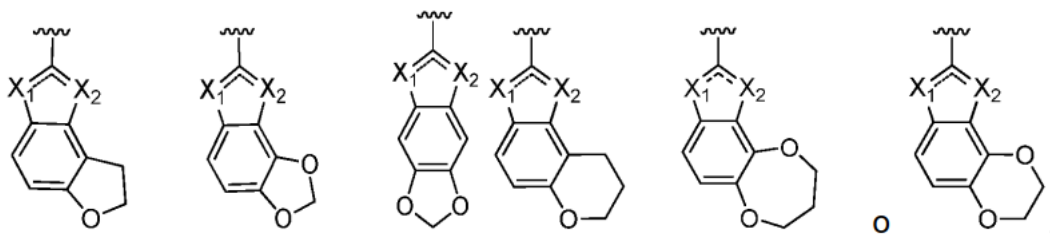


- en donde R₃ está sustituido con R_{3a} y cero a 3 R_{3b}; R_{3a} es H, hidroxialquilo C₁₋₃, -C(O)O(alquilo C₁₋₃), -CH₂NHC(O)(alquilo C₁₋₃), -CH₂NHC(O)(fluoroalquilo C₁₋₂), -CH₂NHC(O)O(alquilo C₁₋₅), -CH₂NHC(O)O(fluoroalquilo C₁₋₃), -CH₂NHC(O)OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHC(O)R_x, -CH₂NHC(O)CH₂R_x, -CH₂NHC(O)NHR_x, -CH₂NHC(O)OR_x, -CH₂NHC(O)OCH₂R_x, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂NHS(O)₂(alquilo C₁₋₃) o -CH₂OC(O)NHR_x; R_x es ciclocalquilo C₃₋₆, morfolinilo, oxoisindolinilo, fenilo, pirdinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CF₂OH, -C(O)NR_aR_a, -C(O)(morfolinilo) o isoxazolilo; cada R_{3b} es independientemente F o -CH₃; y cada R_a es independientemente H o -CH₃. Se incluyen en esta realización, compuestos en los cuales R₁ es -OCH₃ o -OCH₂CH₃; R₂ es Cl, -CN, -CH₃ o -CH₂OH; R_{3a} es H, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)OCH₃, -CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)CF₃, -CH₂NHC(O)(morfolinilo), -CH₂NHC(O)CH₂(fenilo), -CH₂NHC(O)NH(ciclopropilo), -CH₂NHC(O)NH(fenilo), -CH₂NHC(O)O(alquilo C₁₋₅), -CH₂NHC(O)OCH₂CH₂F, -CH₂NHC(O)OCH₂CF₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHC(O)OR_x, -CH₂NHC(O)OCH₂R_x, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂NHS(O)₂CH₃ o -CH₂OC(O)NHR_x; R_x es oxoisindolinilo, fenilo, pirdinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CF₂OH, -C(O)NR_aR_a, -C(O)(morfolinilo) o isoxazolilo; cada R_{3b} es independientemente F o -CH₃; y cada R_a es independientemente H o -CH₃.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (IIa):

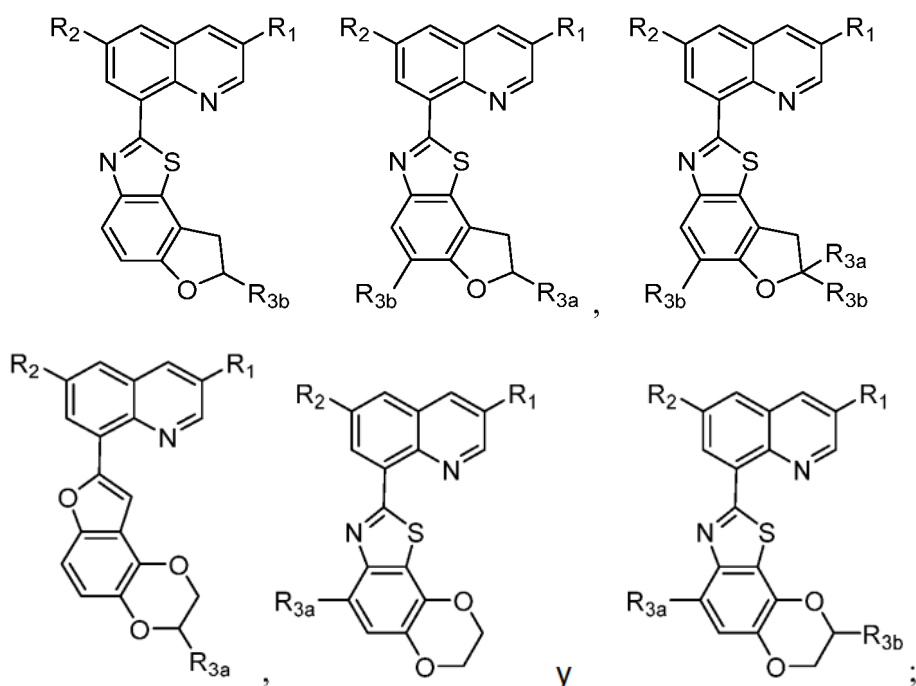


- o una sal del mismo, en donde: R₁ es -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCHF₂; R₂ es F, Cl, -CH₃, -CH₂F o -CHF₂; R₃ es:



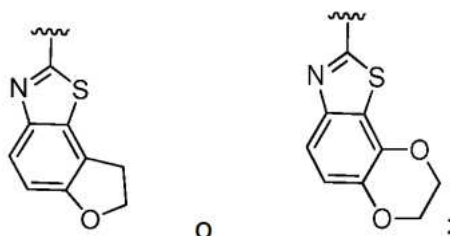
- (i) X₁ es N y X₂ es S, O o NH; (ii) X₁ es O y X₂ es CH o N; (iii) X₁ es NH y X₂ es CH; o (iv) X₁ es CH y X₂ es S; y las líneas discontinuas representan la posición variable de un doble enlace para mantener la aromaticidad; cada R₃ está sustituido con R_{3a} y cero a 2 R_{3b}; R_{3a} es H, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH(OH)C(CH₃)₃, -

- CH(OH)(trifluorometil ciclopropilo), -CH(OH)(trifluorometil ciclobutilo), -CH(OH)(metil ciclohexilo), -CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)CF₃, -CH₂NHC(O)CH₂(fenilo), -CH₂NHC(O)(morfolinilo), -CH₂NHC(O)OCH₃, -CH₂NHC(O)NH(ciclopropilo), -CH₂NHC(O)NH(fenilo), -CH₂NHC(O)OCH₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH₃, -CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)OCH₂C(CH₃)₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH₂F, -CH₂NHC(O)OCH₂CF₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHS(O)₂CH₃, -CH₂O(metil pirimidinilo), -CH₂OC(O)(dimetilaminopiridinilo), -CH₂OP(O)(OH)₂, -C(O)OCH₃, -CH₂NHC(O)OR_x, -CH₂NHC(O)OCH₂R_x o -CH₂OC(O)NHR_x; R_x es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, oxoisindolinilo, pirrolopiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, imidazopiridinilo u oxodihidrobenzo[d]oxazolilo, cada uno sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₂OH, alcoxi C₁₋₂, fenoxi, -NR_aR_a, -C(O)NR_aR_a, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)(morfolinilo), -CH(OH)CH₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CF₂OH, -OCH₂CH(CH₃)OH, -CH=CH₂, -NHC(O)CH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, isoxazolilo, fenoxi, fenilo, pirrolidinilo, tiofenilo y metil triazolilo; R_{3b} es F, -CH₃ o -CH(OH)C(CH₃)₃; y R_a, en cada caso, es independientemente H o -CH₃.
- 15 Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (IIa), en donde dicho compuesto se selecciona entre:



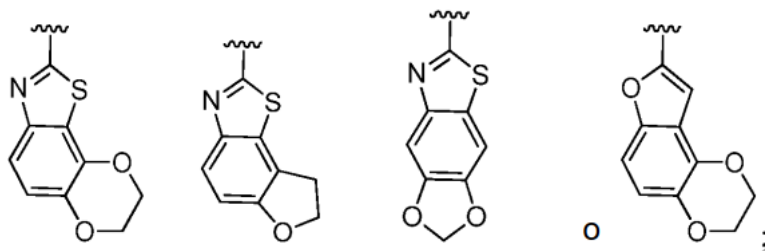
y R₁, R₂, R_{3a}, y R_{3b} se definen en el primer aspecto.

- Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (IIa) o una sal del mismo, en donde: R₁ es alcoxi C₁₋₃ o fluoroalcoxi C₁₋₃; R₂ es F, Cl, -CN, alquilo C₁₋₃ o fluoroalquilo C₁₋₃; R₃ es:



- cada R₃ está sustituido con R_{3a} y cero a 2 R_{3b}; R_{3a} es hidroxialquilo C₁₋₆ o -CH₂OC(O)NHR_x; R_x es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con cero o 1 sustituyente seleccionado entre alquilo C₁₋₃, -C(O)NR_aR_a y alcoxi C₁₋₄; cada R_{3b} es independientemente H, F, Cl, -CH₃ o -CF₃; y cada R_a es independientemente H o -CH₃. Se incluyen en esta realización compuestos en los cuales R₁ es -OCH₃, OCH₂CH₃ o -OCHF₂; R₂ es F, Cl, -CH₃, -CH₂F o -CHF₂; cada R₃ está sustituido con R_{3a} y cero a 2 R_{3b}; R_{3a} es -CH₂OH, -CH(OH)C(CH₃)₃ o -CH₂OC(O)NHR_x; R_x es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con cero o 1 sustituyente seleccionado entre -CH₃, -C(O)NH₂, -OCH₂CH₂OH y -OCH₂CH(CH₃)OH; y cada R_{3b} es independientemente F o -CH₃.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ia), en donde: R_1 es $-CH_3$, $-OCH_3$ o $-OCHF_2$; R_2 es Cl , $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$ o $-CH=CH_2$; R_3 es:



5

cada R_3 está sustituido con R_{3a} y cero a 2 R_{3b} ; R_{3a} es H , hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $-CR_aR_aNHC(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-CR_aR_aNHC(O)$ (fluoroalquilo C_{1-6}), $-CR_aR_aNHC(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $-CR_aR_aNHC(O)O(CH_2)_{1-3}$ (alcoxi C_{1-3}), $-CR_aR_aNHC(O)O$ (fluoroalquilo C_{1-4}), $-CR_aR_aNaS(O)_2$ (alquilo C_{1-3}), $-CR_aR_aOP(O)(OH)_2$, $-CR_aR_aNHC(O)R_x$, $-CR_aR_aNHC(O)OR_x$, $-CR_aR_aNHC(O)CH_2R_x$, $-CR_aR_aNHC(O)OCH_2R_x$, $-CR_aR_aOC(O)NHR_x$, $-CR_aR_aNHC(O)NHR_x$, $-CR_aR_aOR_x$ o $-CR_aR_aOC(O)R_x$; R_x es ciclocalquilo C_{3-6} , fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, pirrolopiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, imidazopiridinilo u oxo-dihidrobenzo[d]oxazolilo, cada uno sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre F , Cl , Br , $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, alcoxi C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , hidroxi-fluoroalcoxi C_{1-6} , fenoxi, $-NR_aR_a$, $-C(O)NR_aR_a$, $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)N$ (alquilo C_{1-6})₂, $-C(O)NR_bR_b$, $-C(O)NR_a$ (hidroxialquilo C_{1-6}), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)$ (morfolinilo), $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH=CH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH(Me)OH$, isoxazolilo, fenoxi, fenilo, pirrolidinilo, tiofenilo y metil triazolilo; y R_1 y R_2 se definen en el primer aspecto.

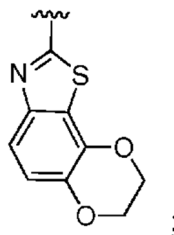
Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal del mismo, en donde R_{3a} es $-CR_aR_aOC(O)NHR_x$ y R_x es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, pirrolopiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, imidazopiridinilo u oxo-dihidrobenzo[d]oxazolilo, cada uno sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre F , Cl , Br , $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, alcoxi C_{1-2} , fenoxi, $-NR_aR_a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)N$ (alquilo C_{1-6})₂, $-C(O)NR_bR_b$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)$ (morfolinilo), $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH=CH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH(Me)OH$, fenilo, pirrolidinilo, tiofenilo y metil triazolilo. Se incluyen en esta realización compuestos en los cuales R_x es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, pirrolopiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, imidazopiridinilo u oxo-dihidrobenzo[d]oxazolilo, cada uno sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre F , Cl , Br , $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, alcoxi C_{1-2} , fenoxi, $-NR_aR_a$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)$ (morfolinilo), $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH=CH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, fenilo, pirrolidinilo, tiofenilo y metil triazolilo. En esta realización, también se incluyen compuestos en los cuales R_x es: (i) piridazinilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, pirrolopiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, metil imidazopiridinilo u oxo-dihidrobenzo[d]oxazolilo; (ii) fenilo sustituido con cero a 1 sustituyente seleccionado entre $-CN$ y $-C(O)$ (morfolinilo); (iii) piridinilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre F , Cl , Br , $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, alcoxi C_{1-2} , fenoxi, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_3$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH=CH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, fenilo, pirrolidinilo, tiofenilo y metil triazolilo; o (iv) pirimidinilo sustituido con Cl o $-CH_3$; y R_1 , R_2 , R_3 , R_a y R_b se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) a (VIII) o una sal del mismo, en donde R_1 es $-OCHF_2$ o $-OCH_3$; y R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y n se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los cuales R_1 es $-OCH_3$. También se incluyen compuestos en los cuales R_1 es $-OCH_3$ y R_2 es $-CH_3$.

40

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal del mismo, en donde R_1 es $-OCHF_2$ o $-OCH_3$; y R_2 , R_3 , R_{3a} , y R_{3b} se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los cuales R_1 es $-OCH_3$. También se incluyen compuestos en los cuales R_1 es $-OCH_3$ y R_2 es $-CH_3$.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ia), en donde: R_1 es $-CH_3$, $-OCH_3$ o $-OCHF_2$; R_2 es Cl , $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$ o $-CH=CH_2$; R_3 es:

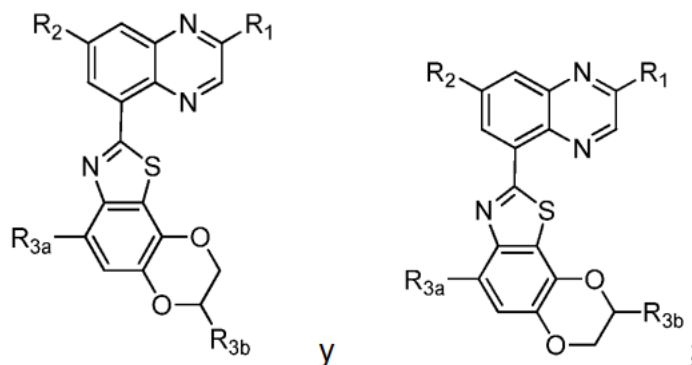


cada R_3 está sustituido con R_{3a} y cero a 2 R_{3b} ; R_{3a} es H , $-CH_2OH$, $-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2OC(O)$ (dimetilaminopiridinilo) o $-CH_2OC(O)NHR_x$; R_x es: (i) piridazinilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo,

50

pirrolopiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, metil imidazopiridinilo u oxo-dihidrobenzo[d]oxazolilo; (ii) fenilo sustituido con cero a 1 sustituyente seleccionado entre -CN y -C(O)(morfolinilo); (iii) piridinilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, alcoxi C₁₋₂, fenoxi, -NH₂, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₃, -CH(OH)CH₂OH, -CH=CH₂, -NHC(O)CH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, fenilo, pirrolidinilo, tiofenilo y metil triazolilo; o (iv) pirimidinilo sustituido con Cl o -CH₃; y R_{3b}, en cada caso, es independientemente H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, -OCHF₂, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₃ o fluoroalcoxi C₁₋₃.

Una realización proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ia), en donde dicho compuesto se selecciona entre:



y R₁, R₂, R_{3a}, y R_{3b} se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los cuales R₁ es -CH₃, -OCH₃ o -OCHF₂; R₂ es Cl, -CN, -CH₃, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH o -CH=CH₂; R_{3a} es H, -CH₂OH, -CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂OC(O)(dimetilaminopiridinilo) o -CH₂OC(O)NHR_x; R_x es: (i) piridazinilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]thiazolilo, pirrolopiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, metil imidazopiridinilo u oxo-dihidrobenzo[d]oxazolilo; (ii) fenilo sustituido con cero a 1 sustituyente seleccionado entre -CN y -C(O)(morfolinilo); (iii) piridinilo sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, alcoxi C₁₋₂, fenoxi, -NH₂, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₃, -CH(OH)CH₂OH, -CH=CH₂, -NHC(O)CH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, fenilo, pirrolidinilo, tiofenilo y metil triazolilo; o (iv) pirimidinilo sustituido con Cl o -CH₃; y R_{3b}, en cada caso, es independientemente H, F, Cl, Br, -CN, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, -OCHF₂, cicloalquilo C₃₋₆, fluorocicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₃ o fluoroalcoxi C₁₋₃.

Una realización proporciona un compuesto o una sal del mismo, seleccionado entre (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (17); (4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilpiridin-3-ilcarbamato (18); (4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metil(6-metilpiridin-3-il)carbamato (19); (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil(6-metilpiridin-3-il)carbamato (20); (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (144); (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R) -(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (145); (S) -(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (146); (S)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil(6-metilpiridin-3-il)carbamato (147); (4-cloro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metil(6-metilpiridin-3-il)carbamato (148); (S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (149); (S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil(2-metilpirimidin-5-il)carbamato (150); (2-metil pirimidin-5-il)carbamato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (151); (S)-(2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (152); (R)-(2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-7-il)metil(2-metilpirimidin-5-il)carbamato (153); (5-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (154); (2-(2-hidroxietil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (155); 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-carboxilato de (S)-metilo (156);

- piridin-3-ilcarbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (157);
 piridazin-4-ilcarbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (158);
- 5 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (159);
 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (160);
 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (161);
- 10 (3-cianofenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (162);
 (2-metoxipiridin-4-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (163);
- 15 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (164);
 (6-(2-idroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (165);
 (6-(2,2-difluoro-3-idroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (166);
- 20 (5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metanol (167);
 (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil(5-metoxipiridin-3-il)carbamato (168);
 (4-(morfolin-4-carbonil)fenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (169);
- 25 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (170);
 (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (171);
 (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (172);
- 30 (2-(2-idroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (173);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (174);
 piridin-3-ilcarbamato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (175);
- 35 (3-cianofenil)carbamato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (176);
 (2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (177);
- 40 (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil(3-oxoisindolin-5-il)carbamato (178);
 (3-ciano-5-fluorofenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (179);
 (3-carbamoilfenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (180);
- 45 (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (181);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (182);
 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-7-il)metilo (183);
- 50 (3-cianofenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (184);
 pirimidin-5-ilcarbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (185);
- 55 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,7-dimetil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol (186);
 (S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (187);
 (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (188);
 (R)-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (189);
 (S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)etanol (190);
- 60 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de metilo (191);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de fenilo (192);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de bencilo (193);
 (2-metil pirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (194);
- 65 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (195);

- (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metil(3-cianofenil)carbamato (196);
 etil((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato (197);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de isobutilo (198);
 5 cis-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (199);
 5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,7-dimetil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol (200);
 trans-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (201);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (202);
 10 (3-(dimetilcarbamoil)fenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (203);
 (4-(dimetilcarbamoil)fenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (204);
 (5-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (205);
 15 (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8,8-dimetil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (206);
 (4-(oxazol-2-il)fenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (207);
 (4-(metilcarbamoil)fenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (208);
 20 (S)-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metil)acetamida (209);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-metilo (210);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil) carbamato de (S)-bencilo (211);
 25 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-fenilo (212);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil) carbamato de (S)-p-tolilo (213);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-4-clorofenilo (214);
 30 (S)-2,2,2-trifluoro-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)acetamida (215);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-4-metoxifenilo (216);
 (R)-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-7-il)metil)-2-fenilacetamida (217);
 35 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil) carbamato de (R)-metilo (218);
 (R)-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metil)acetamida (219);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil) carbamato de (R)-fenilo (220);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (R)-bencilo (221);
 40 (R)-2,2,2-trifluoro-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)acetamida (222);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (223);
 45 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil) carbamato de (S)-isobutilo (224);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-bencilo (225);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil) carbamato de (S)-metilo (226);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo (227);
 50 (S)-N-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metil) metanosulfonamida (228);
 (((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo (229);
 (((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (R)-tetrahidrofurano-3-ilo (230);
 55 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-3-cianobencilo (231);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-piridin-3-ilmetilo (232);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil) carbamato de (S)-piridin-4-ilmetilo (233);
 60 (((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de tetrahidro-2H-piran-3-ilo (234);
 (((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo (235);
 (((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-tetrahidrofurano-3-ilo (236);
 65 dihidrogenofosfato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-

- il)metilo (237); ((7S,8S)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (238);
 ((7R,8R)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (239);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-
 5 metilo (240);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metil) carbamato de (S)-
 isobutilo (241);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-*terc*-
 butilo (242);
 10 (R)-1-((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)etanol (243);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (244);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-tetrahydro-
 2H-piran-4-ilo (245);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-isobutilo
 15 (246);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-2-fluoroetilo
 (247);
 (S)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)-3-fenilurea (248);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-2,2,2-
 20 trifluoroetilo (249);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-2-
 metoxietilo (250);
 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R) -(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-
 dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (251);
 25 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de ((7R,8R)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-
 dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (252);
 ((7S,8S)-2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-7-il) metanol (253);
 8-((7S,8S)-5-fluoro-7-(hidroximetil)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalina-6-carbonitrilo
 (254);
 30 (((7S,8S)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metil)carbamato de
 metilo (255);
 (((7S,8S)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de
 isobutilo (256);
 (S) -1-ciclopropil-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)urea (257);
 35 (S)-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil) morfolina-4-
 carboxamida (258);
 ((7S,8S)-2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (259);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metil)carbamato de (S)-etilo (260);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-neopentilo
 40 (261);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)
 metilo (267);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-
 il)metilo (269);
 45 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-etoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-
 il)metilo (270);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-(difluorometoxi)quinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-
 d]tiazol-7-il)metilo (273);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(6-fluoro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-
 50 il)metilo (280);
 (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (282);
 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo
 (283);
 (3-carbamoilfenil)carbamato de (R) -(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-
 55 il)metilo (284);
 (S) -(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metanol (285);
 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7-metil-7,8-
 dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (286); y
 ((7S,8S)-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (290).
 60 Una realización proporciona 1-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8,9-dihidro-7H-[1,4]dioxepino[2',3':3,4]benzo[1,2-
 d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (264).
- Una realización proporciona un compuesto o una sal del mismo, seleccionado entre
 65 (R) -(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-
 metoxipiridin-3-il)carbamato (1);

- (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (S) -(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (2);
 (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(2-hidroxipiridin-4-il)carbamato (3);
- 5 (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-metoxipiridin-3-il)carbamato (4);
 (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilpiridin-3-ilcarbamato (5);
 carbonato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilpiridin-3-ilo (6);
- 10 ((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (21);
 (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-8-il)metanol (22);
- 15 ((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-8-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (23);
 (4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-8-il)metilfenilcarbamato (24);
 (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(5-cloropiridin-3-il)carbamato (25);
- 20 carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilfenilo (26);
 (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il) metil(3-cianofenil)carbamato (27);
- 25 (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(5-fluoropiridin-3-il)carbamato (28);
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (29);
 (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilpiridin-4-ilcarbamato (30);
- 30 (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilpiridin-3-ilcarbamato (31);
 (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il) metil(6-cloropiridin-3-il)carbamato (32);
- 35 (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il) metil(2-metilpiridin-4-il)carbamato (33);
 (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il) metilpiridazin-4-ilcarbamato (34);
 (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-cianopiridin-3-il)carbamato (35);
- 40 (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(2-metoxipiridin-4-il) carbamato (36);
 (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(5-cianopiridin-3-il)carbamato (37);
- 45 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (38);
 benzo[d]tiazol-5-ilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (39);
 benzo[d]tiazol-6-ilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (40);
- 50 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (41);
 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo (42);
- 55 (5-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (43);
 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (44);
 (2-metoxipiridin-4-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (45);
- 60 (3-cianofenil)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (46);
 (6-cloropiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo(47);
- 65 piridin-4-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4] dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (48);

- benzo[d]tiazol-5-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo (49);
benzo[d]tiazol-6-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (50);
- 5 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo (51);
(6-(dimetilamino)piridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2,7-dimetilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (52);
(6-(tiofen-2-il)piridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (53);
- 10 (3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (54);
(6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo (55);
- 15 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (56);
(5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo (57);
(2-cloropirimidin-5-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (58);
- 20 (2-cloropirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (59);
(5,6-dimetilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (60);
- 25 (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (61);
(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2,7-dimetilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (62);
(R)-(4-cloro-2-(2,7-dimetilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(5-metilpiridin-3-il)carbamato (63);
- 30 (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (64);
(R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-(dimetilamino)piridin-3-il)carbamato (65);
- 35 (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metil(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato (66);
(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (67);
(R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-metoxipiridin-3-il)carbamato (68);
- 40 (6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (69);
piridin-3-ilcarbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (70);
- 45 (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-fluoropiridin-3-il)carbamato (71);
(R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(3-cianofenil)carbamato (72);
piridin-4-ilcarbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (73);
- 50 (4-(difluorometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2', 3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(2-metilpiridin-4-il)carbamato (74);
(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (75);
- 55 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (76);
(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(5-carbamoilpiridin-3-il)carbamato (77);
(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (78);
- 60 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (79);
(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-(difluorometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxin o[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (80);
- 65 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-(difluorometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxin o[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (81);

- benzo[d]oxazol-5-ilcarbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (82);
 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(4-fluoro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (83);
- 5 (R)-(2-(7-(difluorometil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino o[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(2-metilpiridin-4-il)carbamato (84);
 (R)-(4-fluoro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(2-metilpiridin-4-il)carbamato (85);
 (2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-
- 10 metoxipiridin-3-il)carbamato (86);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (87);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2-(7-(1-hidroxietil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (88);
- 15 (2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilpiridin-3-ilcarbamato (89);
 piridin-3-ilcarbamato de (2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (90);
 (R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-
- 20 metilpiridin-3-il)carbamato (91);
 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (92);
 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (93);
- 25 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (94);
 (2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilpiridin-3-ilcarbamato (95);
 (2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-
- 30 fluoropiridin-3-il)carbamato (96);
 (2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-metilpiridin-3-il)carbamato (97);
 (R)-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-metoxipiridin-3-il)carbamato (98);
- 35 (R)-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(2-metilpiridin-4-il)carbamato (99);
 (R)-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-metilpiridin-3-il)carbamato (100);
 (R)-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-
- 40 il)metilpiridin-3-ilcarbamato (101);
 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2 -d]tiazol-7-il)metilo (102);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (103);
- 45 (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2 -d]tiazol-7-il) metil(6-metoxipiridin-3-il)carbamato (104);
 (6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2 -d]tiazol-7-il)metilo (105);
 (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metil(2-oxo-2,3-
- 50 dihidrobenzo [d]oxazol-6-il)carbamato (106);
 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo (107);
 (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilpiridin-3-ilcarbamato (108);
- 55 (6-bromopiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (109);
 (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il) metil(6-vinilpiridin-3-il)carbamato (110);
 (6-((S)-1,2-dihidroxietil)piridin-3-il)carbamato de ((R)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-
- 60 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo (111);
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (112);
 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (113);
- 65 (4-(morfolin-4-carbonil)fenil)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo (114);

- (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-cloropiridin-3-il)carbamato (115);
 (6-(dimetilamino)piridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (116);
 5 (2-fenilpiridin-4-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (117);
 (2-fluoropiridin-4-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (118);
 (5,6-dimetilpiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (119);
 10 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (120);
 (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-fenoxipiridin-3-il)carbamato (121);
 15 (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato (122);
 (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metil(6-hidroxipiridin-3-il)carbamato (123);
 (5-metilpiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (124);
 20 (6-fenilpiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (125);
 (5-fenilpiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (126);
 25 (6-(tiofen-2-il)piridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (127);
 (6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (128);
 (3-metil-3H-imidazo [4,5-b]piridin-6-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (129);
 30 (6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (130);
 (6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (131);
 35 (5-cloropiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (132);
 (6-etoxipiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (133);
 4-(((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metoxi)carbonil)amino)picolinato de metilo (134);
 40 (5-metilpiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (135);
 4-(5-(((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metoxi)carbonil)amino)piridin-2-il) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (136);
 45 (6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (137);
 5-(5-(((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metoxi)carbonil)amino)nicotinato de metilo (138);
 3-(5-(((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metoxi)carbonil)amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (139);
 50 (6-acetamidopiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (140);
 (6-aminopiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (141); y
 55 1H-pirrol-2-il)piridin-5-ilcarbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (142).

Una realización proporciona un compuesto o una sal del mismo seleccionados entre

- 60 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(6-cloro-8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (7);
 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(6-cloro-8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (8);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(6-cloro-8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (9);
 65 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(6-cloro-8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (10);

(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (11);

(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (12);

5 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e] benzofuran-3-il)metilo (13);

(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino [2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (14);

10 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (15); y
(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metil-2,3-dihidro-[1,4] dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (16).

Una realización proporciona

15 6-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]tiazol (143).

Una realización proporciona

1-(7-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-[1,3]dioxolo [4',5':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-5-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (263).

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

Definiciones

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

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

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

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

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

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

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



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

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

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

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

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo y i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" representa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "fluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquilo C₁₋₄" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄ alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CF₃ y -CH₂CF₃.

El término "aminoalquilo", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos amino. Por ejemplo, "aminoalquilo C₁₋₄" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄ sustituido con uno o más grupos amino. Los ejemplos representativos de grupos aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂ y -CH₂CH(NH₂)CH₃.

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

El término "hidroxi-deuteroalquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo y uno o más átomos de deuterio. Los ejemplos representativos de grupos hidroxi-deuteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CD₂OH y -CH(CD₃)₂OH.

El término "hidroxi-fluoroalquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo y uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos hidroxi-fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CF₂OH y -CF₂CH₂OH.

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

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

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

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

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

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

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

El término "cicloalquilalquilenio" se refiere a un grupo cicloalquilo unido a través de un grupo alquilenio al resto molecular particular. Por ejemplo, "(cicloalquil C₃₋₆)-(alquilenio C₀₋₂)" representa un grupo cicloalquilo C₃₋₆ unido a través de un

enlace o un alquileo C_{1-2} al resto molecular precursor.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, grupo metoxi ($-OCH_3$). Por ejemplo, "alcoxi C_{1-3} " representa grupos alcoxi con de uno a tres átomos de carbono.

Los términos "fluoroalcoxi" y "-O(fluoroalquilo)" representan un grupo fluoroalquilo tal como se ha definido anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno ($-O-$). Por ejemplo, "fluoroalcoxi C_{1-4} " pretende incluir grupos fluoroalcoxi C_1 , C_2 , C_3 y C_4 .

El término "hidroxialcoxi" representa un grupo hidroxialquilo tal como se ha definido anteriormente unidos a través de un enlace de oxígeno ($-O-$). Por ejemplo, "hidroxialcoxi C_{1-4} " pretende incluir grupos hidroxialquilo C_1 , C_2 , C_3 y C_4 .

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

El término "alcoxialcoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a través de un grupo alcoxi al resto molecular precursor. Por ejemplo, "(alcoxi C_{1-3})-(alcoxi C_{1-6})" representa un grupo alcoxi C_{1-3} unido a través de un grupo alcoxi C_{1-6} al resto molecular precursor.

El término "alcoxialquileo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a través de un grupo alquileo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "(alcoxi C_{1-3})-(alquileo C_{1-3})" representa un grupo alcoxi C_{1-3} unido a través de un alquileo C_{1-3} al resto molecular precursor.

El término "fluoroalcoxialquileo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fluoroalcoxi unido a través de un grupo alquileo. Por ejemplo, "fluoroalcoxi (C_{1-2})-(alquileo C_{1-2})" representa un grupo fluoroalcoxi C_{1-2} unido a través de un alquileo C_{1-2} al resto molecular precursor.

El término "alcoxi-fluoroalquileo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a través de un grupo fluoroalquileo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "(alcoxi C_{1-3})-(fluoroalquileo C_{1-3})" representa un grupo alcoxi C_{1-3} unido a través de un fluoroalquileo C_{1-3} al resto molecular precursor.

El término "deuteroalcoxi-deuteroalquileo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo deuteroalcoxi unido a través de un grupo deuteroalquileo al resto molecular precursor. Por ejemplo, "(deuteroalcoxi C_{1-3})-(deuteroalquileo C_{1-3})" representa un grupo deuteroalcoxi C_{1-3} unido a través de un deuteroalquileo C_{1-3} al resto molecular precursor.

El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre, por ejemplo, grupo metiltio ($-SCH_3$). Por ejemplo, "alquiltio C_{1-3} " representa grupos alquiltio con de uno a tres átomos de carbono.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de átomos derivados de una molécula que contiene uno o varios anillos aromáticos mediante la retirada de un hidrógeno que está unido al uno o más anillos aromáticos. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaft-5-ilo. El anillo arilo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

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

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

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

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

Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" se pueden usar indistintamente y se refieren a grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros y grupos bicíclicos de 6 a 11 miembros, no aromáticos, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), teniendo dicho anillo que contiene un heteroátomo preferentemente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y/o N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo es cuatro o menos y con la condición además de que

el anillo contiene al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos condensados que completan el grupo bicíclico pueden contener solamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible.

5 El anillo heterociclo puede estar sin sustituir o puede contener uno o más sustituyentes según lo permita la valencia.

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

10

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

15

20

25

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

30

Los grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo.

35

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

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

40

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

45

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

50

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

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

55

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

60

65

Además, los compuestos de Fórmulas (I) a (VIII), después de su preparación, se pueden aislar y purificar para obtener

una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor al 99 % de un compuesto de Fórmulas (I) a (VIII) ("sustancialmente puro"), el cual se usa o se formula después tal como se describe en el presente documento. Tales compuestos "sustancialmente puros" de Fórmulas (I) a (VIII) se contemplan también en el presente documento como parte de la presente invención.

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

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

BIOLOGÍA

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

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

50 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) u (VIII), preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferentemente, los Ejemplos 1 a 292, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, solos o en combinación con otro agente terapéutico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La expresión "trastornos tromboembólicos", como se usa en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos", como se usa en el presente documento, también incluye

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

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

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

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

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

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

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

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

La diabetes mellitus se asocia frecuentemente a la aterosclerosis y a los trastornos tromboembólicos. Los factores

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

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

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

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

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

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

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

En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto PAR4 es, preferentemente, menor que aproximadamente 100 mg/kg, 50 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg, 1 mg/kg, o menor que 1 mg/kg. En una realización más preferida, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto PAR4 es menor que 5 mg/kg. En la realización más

preferida, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto PAR4 es menor que 1 mg/kg. Las dosis eficaces varían, tal como reconocen los expertos en la materia, dependiendo de la vía de administración y del uso de excipientes.

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

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

AYPGKF es un conocido agonista de PAR4. Un agonista alternativo de PAR4 es H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. Como se muestra en el Ejemplo B del documento WO2013/163279, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ se validó como un agonista de PAR4 en el ensayo con FLIPR. Se realizó una comparación simultánea de los valores de CI₅₀ de ~ 180 compuestos utilizando AYPGKF frente a H-Ala-Phe (4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. Los resultados demostraron una fuerte correlación entre los dos ensayos. Adicionalmente, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ ha mejorado la actividad agonista en comparación con AYPGKF con un valor de CE₅₀ que es 10 veces menor que el valor de CE₅₀ para AYPGKF en el ensayo con FLIPR. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ puede sintetizarse utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

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

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

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

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

La actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención, también puede medirse en varios ensayos *in vivo*. Como ejemplos de mamíferos que pueden proporcionar modelos de trombosis y hemostasia para examinar la efectividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención como agentes antitrombóticos se incluyen, pero no se limitan a, cobayas y primates. Los modelos de eficacia relevantes incluyen, pero no se limitan a, trombosis de la arteria carótida inducida con electricidad, trombosis de la arteria carótida inducida con FeCl₃ y trombosis por derivación arteriovenosa. Modelos de tiempo de hemorragia renal, El tiempo de hemorragia renal y otras mediciones del tiempo de hemorragia, pueden utilizarse para evaluar el riesgo de hemorragia de los agentes antitrombóticos descritos en la presente invención.

ENSAYOS

Materiales

1) Péptidos agonistas de PAR1 y PAR4

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

de agregación de plaquetas lavadas (valor de CE_{50} de 0,9 μ M para H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ y de 12 μ M para AYPGKF).

2) Células que expresan PAR4

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

3) Preparación de plasma rico en plaquetas (PRP)

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

4) Preparación de plaquetas lavadas (PL)

Se recogió sangre humana en ACD (citrato trisódico 85 mM, ácido cítrico 78 mM, D-glucosa 110 mM, pH 4,4) a una proporción de 1,4 ml por 10 ml de sangre. El PRP se aisló por centrifugación a 170 g durante 14 minutos y después las plaquetas se sedimentaron por centrifugación a 1300 g durante 6 minutos. Las plaquetas se lavaron una vez con 10 ml de ACD que contenía 1 mg/ml de seroalbúmina bovina. Las plaquetas se resuspendieron a $\sim 2,5 \times 10^9$ /ml en tampón de Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 2 mM, MgCl₂ 1,0 mM, CaCl₂ 1 mM, glucosa 5 mM, HEPES 20 mM pH 7,4).

Ensayo con FLIPR en células HEK293 que expresan PAR4

Se utilizó un ensayo de movilización de calcio basado en FLIPR en células HEK293 para medir el antagonismo de PAR4, agonismo y selectividad contra PAR1. La actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención, se examinó en células que expresaban PAR4 monitorizando la movilización de calcio intracelular inducida por H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. También se realizaron contraexploraciones para determinar la actividad agonista y la actividad antagonista de PAR1. Brevemente, células HEK293, que expresaban PAR1/PAR4, se cultivaron en DMEM (Life Technology, Grand Island, NY) que contenía FBS al 10 % termoinactivado, penicilina-estreptomicina al 1 %, blastidina 10 μ g/ml y zeocina 100 μ g/ml, a 37 °C con CO₂ al 5 %. Antes del experimento, las células se sembraron en placas durante la noche, en una placa de fondo transparente de color negro Purecoat Amine de 384 pocillos (Becton Dickinson Biosciences, San José, CA) a 10.000 células/pocillo en 30 μ l de medio de crecimiento y se incubaron en una cámara humidificada a 37 °C con CO₂ al 5 % durante la noche. Antes de la adición del compuesto, el medio celular se reemplazó por 40 μ l de 1X solución salina equilibrada de Hank (HBSS, *Hank's Balanced Saline Solution*) que contenía calcio y magnesio (con HEPES 20 mM) e indicador de calcio fluorescente diluido a 1:1000 (Codex Biosolutions, Gaithersburg, MD). Después de un período de incubación de 30 minutos a 37 °C y de un período de incubación adicional y equilibrio de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 20 μ l de compuesto de ensayo (diluido en tampón HBSS 1X) a diversas concentraciones a una concentración final de dimetil sulfóxido (DMSO) al 0,17 %. Los cambios en la intensidad de la fluorescencia se midieron utilizando un sistema de detección funcional de fármacos (FDSS, Hamamatsu, Japón) para determinar las actividades agonistas. Las células se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de 20 μ l de péptido agonista para la medición de la actividad antagonista. El péptido agonista de PAR4 (H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂) y el péptido agonista de PAR1 (SFFLRR) se examinaron de la manera habitual para garantizar una respuesta adecuada al valor de CE_{50} en el ensayo (~ 5 μ M para el péptido agonista de PAR4 y ~ 2 μ M para el péptido agonista de PAR1). La fuerza del compuesto se obtuvo a partir de curvas respuesta a la concentración de 11 puntos.

Ensayos de agregación plaquetaria inducida por gamma trombina

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la agregación plaquetaria inducida por gamma trombina se examinó en un formato de ensayo de agregación en microplacas de 96 pocillos. Brevemente, 90 μ l de PRP o de plaquetas lavadas, se preincubaron durante 5 minutos a 37 °C con compuesto de ensayo diluido en serie 3 veces, que se preparó en dimetilsulfóxido (DMSO) como una solución madre multiplicada por 100. La agregación comenzó con la adición de 10 μ l de gamma trombina (Haematologic Technologies, Inc. Essex Junction, VT) a una concentración final de 50-100 nM, que se tituló diariamente hasta obtener un 80 % de agregación plaquetaria. Después, la placa se colocó en un lector de placas SpectraMax® Plus (Molecular Devices) a 37 °C. La agregación plaquetaria se monitorizó a una longitud de onda de 405 nm utilizando un modo de análisis cinético. Antes del primer

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

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

Ensayos de agregación plaquetaria inducida por alfa trombina

La capacidad de los antagonistas de PAR4 para inhibir la agregación plaquetaria inducida por alfa trombina puede examinarse utilizando plaquetas humanas lavadas. Los antagonistas se preincubaron con plaquetas lavadas durante 20 min. La agregación comenzó con la adición de alfa trombina 1,5 nM (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) a 300 µl de plaquetas lavadas a una velocidad de agitación de 1000 rpm. La agregación plaquetaria se monitorizó utilizando un agregómetro óptico (Chrono-Log, Havertown, PA) y a los 6 minutos se midió el área bajo la curva (ABC). Los valores de CI_{50} se calcularon utilizando un control de vehículo como 0 % de inhibición.

Ensayo de agregación plaquetaria inducida por factor tisular

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

Tabla

En la siguiente tabla se exponen los resultados obtenidos empleando diversos compuestos de la invención examinados en el ensayo con FLIPR. ND indica "no determinado". Los valores se informan como máximo a dos cifras significativas.

N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI_{50} , nM)	N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI_{50} , nM)
1	1,6	147	14
2	130	148	0,7
3	12	149	1,5
4	0,8	150	5,4
5	1,8	151	3,9
6	10	152	11
7	1,0	153	2,4
8	1,4	154	6,3
9	1,8	155	13
10	8,5	156	28
11	1,3	157	0,8
12	3,8	158	ND
13	1,2	159	0,6
14	2,9	160	0,6
15	3,2	161	1,1
16	3,0	162	0,7
17	3,1	163	160
18	5,7	164	1,6
19	2,6	165	1,0
20	3,2	166	1,1
21	10	167	3,1

(continuación)

N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)	N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)
22	8,8	168	5,0
23	9,4	169	6,6
24	9,0	170	5,7
25	25	171	45
26	10	172	1,1
27	2,2	173	1,3
28	480	174	30
29	2,9	175	19
30	3,6	176	6,1
31	0,9	177	2,8
32	1,8	178	2,3
33	2,8	179	2,4
34	3,3	180	1,6
35	1,4	181	52
36	1,7	182	2,6
37	1,5	183	2,3
38	1,3	184	1,8
39	18	185	6,9
40	97	186	8,8
41	1,6	187	1,7
42	50	188	130
43	7,9	189	11
44	0,8	190	24
45	1,1	191	7,1
46	1,0	192	8,3
47	1,2	193	5,3
48	25	194	2,5
49	49	195	3,5
50	140	196	1,6
51	16	197	22
52	2,7	198	3,1
53	54	199	71
54	1,6	200	7,9
55	21	201	7,8
56	1,0	202	6,5
57	9,7	203	2,3
58	8,8	204	2,3
59	8,3	205	1,3
60	6,9	206	370
61	23	207	2,2
62	1,0	208	1,1
63	4,3	209	26
64	2,5	210	2,9
65	16	211	1,3
66	1,5	212	2,1
67	0,6	213	3,6
68	1,0	214	26
69	1,7	215	2,3
70	25	216	2,1
71	2,9	217	120
72	7,7	218	15
73	12	219	180
74	8,6	220	38
75	4,9	221	5,9
76	2,7	222	>500
77	15	223	5,8
78	8,6	224	4,0
79	29	225	0,6

(continuación)

N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)	N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)
80	33	226	1,4
81	39	227	1,3
82	55	228	190
83	29	229	20
84	33	230	6,4
85	15	231	5,8
86	6,3	232	3,3
87	2,0	233	6,6
88	4,4	234	4,3
89	20	235	4,1
90	2,7	236	2,7
91	1,1	237	40
92	1,4	238	1,3
93	20	239	49,0
94	29	240	32
95	140	241	8,6
96	12	242	9,3
97	64	243	9,7
98	1,4	244	100
99	2,0	245	24
100	1,8	246	5,0
101	2,8	247	0,7
102	2,3	248	7,0
103	2,8	249	1,0
104	1,9	250	2,3
105	1,6	251	0,9
106	2,0	252	88
107	1,7	253	2,7
108	1,8	254	0,6
109	2,6	255	1,4
110	1,6	256	0,7
111	2,3	257	50
112	7,1	258	8,1
113	1,9	259	1,1
114	1,0	260	1,0
115	1,4	261	1,1
116	3,4	262	2,3
117	1,1	263	5,7
118	16	264	15
119	2,1	265	1,9
120	0,9	266	2,1
121	8,2	267	1,8
122	2,5	268	4,4
123	18	269	2,7
124	3,2	270	2,2
125	35	271	4,9
126	67,0	272	3,3
127	130	273	6,4
128	4,0	274	5,0
129	1,6	275	12
130	1,5	276	140
131	2,0	277	2,3
132	3,9	278	19
133	150	279	9,1
134	3,3	280	2,4
135	1,4	281	9,0
136	210	282	36
137	6,1	283	2,2
138	3,4	284	2,8

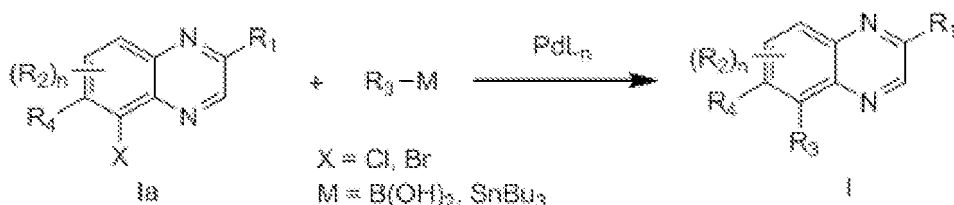
(continuación)

N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)	N.º de Ej.	Ensayo con FLIPR de PAR4 (CI ₅₀ , nM)
139	2,1	285	1,5
140	230	286	1,0
141	170	287	1,6
142	2,9	288	2,2
143	5,5	289	1,8
144	1,2	290	0,8
145	1,8	291	59
146	1,1	292	1,1

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

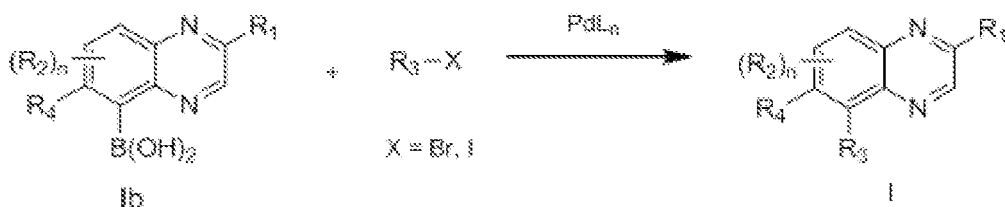
- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención.
- También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una fuente autorizada que describe las diversas alternativas al experto capacitado es Wuts *et al.* (Greene's Protective Groups In Organic Synthesis, 4ª edición, Wiley-Interscience (2006)).
- Los compuestos de Fórmula I de esta invención se pueden obtener mediante acoplamiento cruzado catalizado por paladio de haluros de arilo de Fórmula Ia con especies organometálicas R₃-M como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



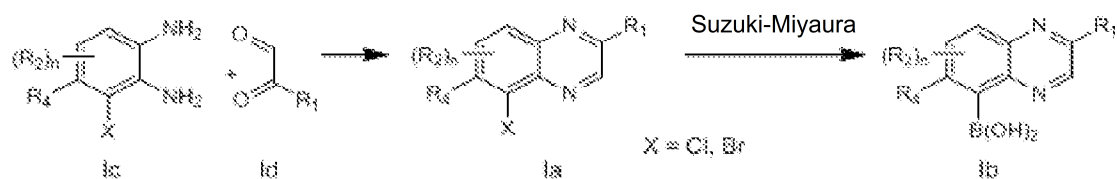
Alternativamente, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a partir de acoplamiento cruzado catalizado por paladio de ácidos arilborónicos de Fórmula Ib con haluros R₃-X mostrados en el Esquema 2.

Esquema 2



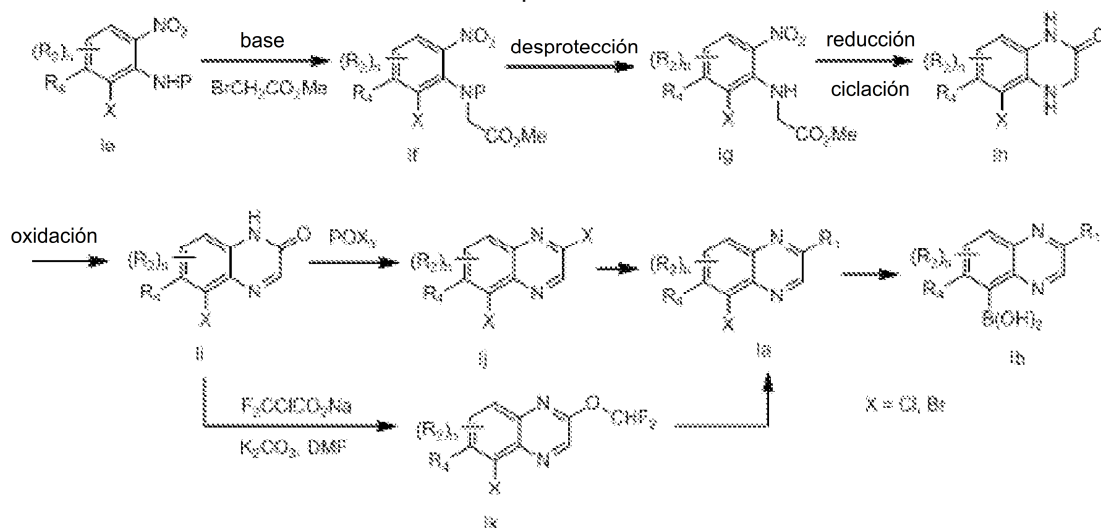
Una forma de preparar las quinoxalinas de Fórmula Ia y Ib es mediante la reacción de condensación de la diamina Ic con el cetoaldehído Id, como se muestra en el Esquema 3. En general, la condensación dará dos regioisómeros que pueden separarse mediante cromatografía. Las estructuras de Fórmula Ia se pueden convertir en ácido borónico Ib mediante la reacción de Suzuki-Miyaura.

Esquema 3



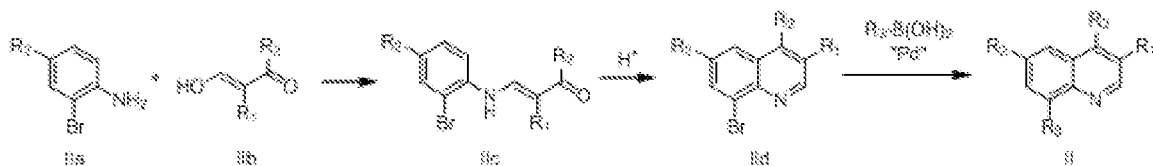
En el Esquema 4 se muestra una síntesis regioespecífica de quinoxalinas de Fórmula Ia y Ib. Una orto-nitroanilina le protegida adecuadamente se alquila con bromoacetato de metilo para producir el compuesto If. La desprotección del compuesto If y la reducción del compuesto Ig deberían iniciar la ciclación para dar lugar al compuesto Ih. El compuesto Ih se puede oxidar a quinoxalin-2-ona de Fórmula Ii, el cual se puede convertir en el intermedio Ij con haluros de oxofósforo. El haluro del compuesto Ij se puede desplazar con un nucleófilo que contiene un grupo R₁ al compuesto Ia y los compuestos de Fórmula Ia se pueden convertir en los ácidos borónicos correspondientes de Fórmula Ib mediante una reacción Suzuki-Miyaura. El intermedio Ii se pueden convertir también en Ik mediante reacción de condensación con clordifluoroacetato sódico en presencia de una base tal como K₂CO₃. El difluoroalcoxi se puede desplazar con un nucleófilo que contiene un grupo R₁ para el compuesto Ia.

Esquema 4



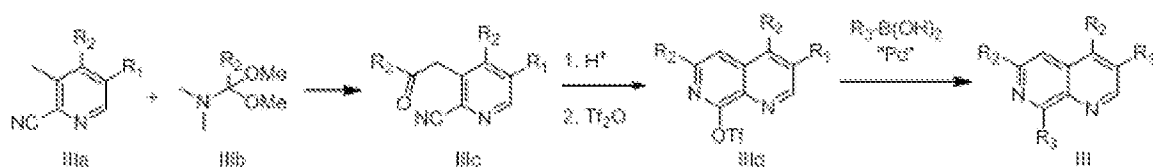
Los compuestos de Fórmula II de esta invención se pueden obtener como se muestra en el Esquema 5. El compuesto IIa se puede condensar con dicarbonilo 11b para dar el compuesto IIc. La ciclación catalizada por ácido proporciona el bromuro IId clave. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con un ácido borónico apropiado proporciona el compuesto II.

Esquema 5



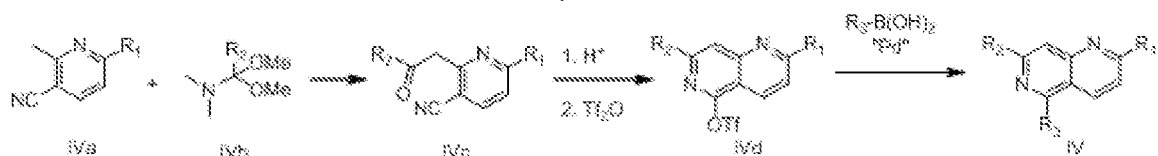
Los compuestos de Fórmula III de esta invención se pueden obtener como se muestra en el Esquema 6. El compuesto IIIa se puede condensar con dimetilacetal IIIb para dar el compuesto IIIC. La ciclación catalizada por ácido y la formación de triflatos proporcionan el socio de acoplamiento clave IIId. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con un ácido borónico apropiado proporciona el compuesto de Fórmula III.

Esquema 6



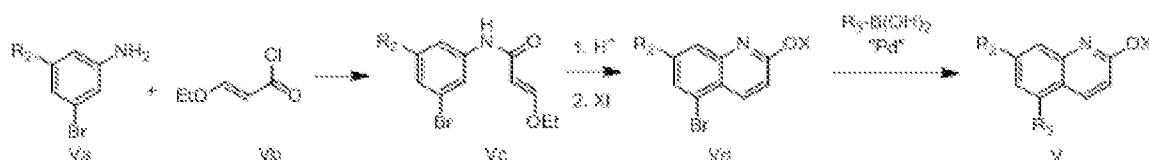
Los compuestos de Fórmula IV de esta invención se pueden obtener como se muestra en el Esquema 7. El compuesto IVa se puede condensar con dimetilacetal IVb para dar el compuesto IVc. La ciclación catalizada por ácido y la formación de triflatos proporcionan el socio de acoplamiento clave IVd. La reacción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

Esquema 7



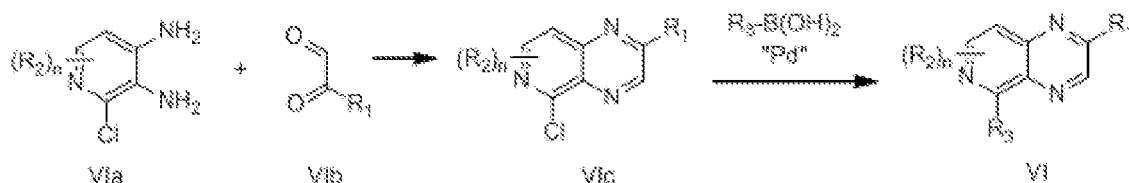
Los compuestos de Fórmula V de esta invención se pueden obtener como se muestra en el Esquema 8. El compuesto Va se puede condensar con cloruro de ácido Vb para dar el compuesto Vc. La ciclación catalizada por ácido y la alquilación de carbonilo proporcionan el bromuro clave Vd. La reacción de acoplamiento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

Esquema 8



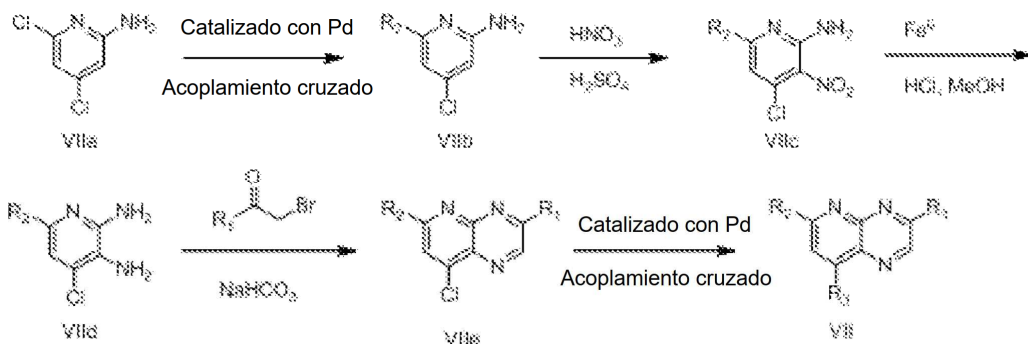
Los compuestos de Fórmula VI de esta invención se pueden obtener como se muestra en el Esquema 9. El compuesto VIa se puede condensar con el compuesto de dicarbonilo VI b para dar el compuesto Vlc. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con un ácido borónico apropiado proporciona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

Esquema 9



En la presente invención, los compuestos de Fórmula VII pueden obtenerse mediante la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 10. Comenzando con el cloruro de arilo VIIa, el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de varios ácidos borónicos o estannanos produce anilinas sustituidas de estructura VII b. La nitración del compuesto VII b y la reducción del compuesto VII c permite el acceso a los compuestos de Fórmula VIId. La condensación de dianilina VIId mediada por bases con bromocetonas sustituidas proporciona heterociclos de Fórmula VIIe. Un acoplamiento cruzado final catalizado por paladio con ácidos arilborónicos o estannanos proporciona después los compuestos de Fórmula VII.

Esquema 10

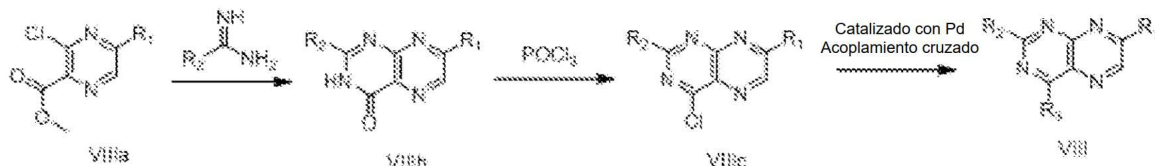


Los compuestos de Fórmula VIII de esta invención se pueden obtener mediante acoplamiento cruzado catalizado por paladio de ácidos aril borónicos o estannanos con cloruro de arilo VIIlc como se muestra en el Esquema 11. El

compuesto VIIIa se puede condensar con amidinas para dar el compuesto VIIIb. La conversión de oxiclورو de fósforo del compuesto VIIIb en cloruro de arilo VIIIc seguido de acoplamiento cruzado catalizado por paladio con ácidos arilborónicos o estannanos proporciona el compuesto de Fórmula VIII.

5

Esquema 11

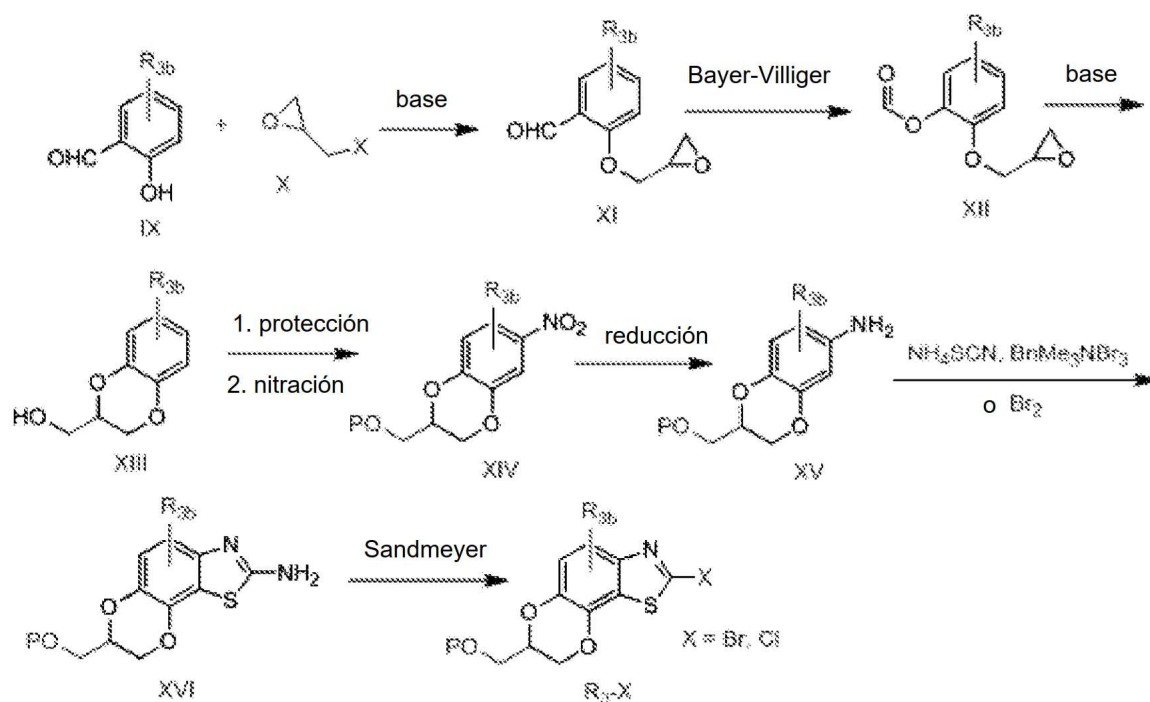


R₃-X, en el que R₃ es un 7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol, se puede preparar usando la ruta de síntesis descrita en el Esquema 12. El fenol aldehído de Fórmula IX se alquila con un epóxido de Fórmula X para dar epoxi aldehído de Fórmula XI. La oxidación de Bayer-Villiger del compuesto XI genera formiato XII, el cual puede convertirse (2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-2-il)metanol de Fórmula XIII. La protección del alcohol en el compuesto XIII y la nitración produce nitrobenzoceno de Fórmula XIV, que puede reducirse a la anilina XV. Una ciclación oxidativa del compuesto XV usando una fuente de bromo, tal como tribromuro de trimetilbencilamonio, debería dar lugar a un benzotiazol de Fórmula XVI. Una reacción de Sandmeyer convierte la amina del compuesto XVI en el haluro de Fórmula R₃-X. El uso de un epóxido quiralmente puro de Fórmula X constituiría una síntesis quiral de R₃-X.

10

15

Esquema 12

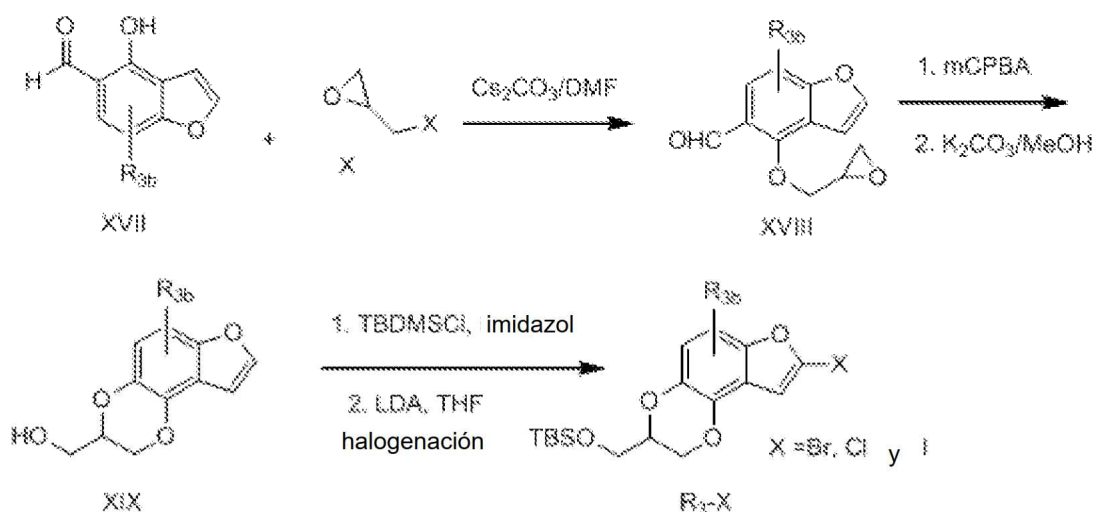


R₃-X, en el cual R₃ es un 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofurano, se puede preparar usando la ruta de síntesis del Esquema 13. La alquilación del compuesto XVII con un epóxido de Fórmula X da lugar al epoxi aldehído de Fórmula XVIII. La oxidación Bayer-Villiger del compuesto XVIII con mCPBA, seguido de hidrólisis del formiato y la ciclación intramolecular en presencia de una base, tal como K₂CO₃, produce (2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metanol de Fórmula XIX. La protección del alcohol en el compuesto XIX y la halogenación después de la desprotonación de C-2 da lugar a R₃-X, en el que R₃ es un benzofurano cíclico. El uso de un epóxido quiralmente puro de Fórmula X constituiría una síntesis quiral de R₃-X.

20

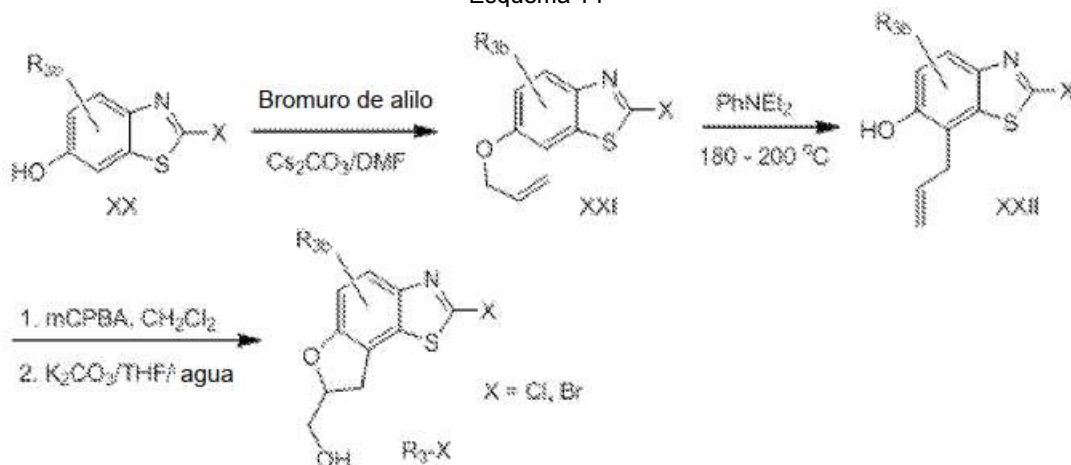
25

Esquema 13



R₃-X, en el que R₃ es un 7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol, se puede preparar usando la ruta de síntesis del Esquema 14. El compuesto XX puede alquilarse con bromuro de alilo en presencia de una base, tal como K₂CO₃ para dar el compuesto XXI. La transposición de Claisen de XXI en un disolvente tal como *N,N*-dietilanilina al calentar produce orto-alil fenol XXII. La epoxidación del compuesto XXII con mCPBA, seguida de la ciclación intramolecular del fenol al epóxido da lugar al compuesto de Fórmula R₃-X, en la cual R₃ es un 7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol.

Esquema 14



MÉTODOS GENERALES

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

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

Método A: Columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluye a 4 ml/min con 2, 4 u 8 min de gradiente de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).

Método B: Columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 4 min de A al 100 % a B al 100 % (A: acetonitrilo al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, acetonitrilo al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).

Método C: Columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 2, 4 u 8 min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, H₃PO₄ al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, H₃PO₄ al 0,1 %, UV 220 nm).

Método D: Columna PHENOMENEX® Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 2, 4 u 8 min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, NH₄OAc al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, NH₄OAc al 0,1 %, UV 220 nm).

Método E: BEH C18 2,1x50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; B al 0 % a B al 100 % en 1 minuto, tiempo de gradiente 1,5 min.

Método F: BEH C18 2,1x50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; B al 0 % a B al 50 % en 1 minuto, tiempo de gradiente 1,5 min.

Método G: BEH C18 2,1x50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; B al 50 % a B al 100 % en 1 minuto, tiempo de gradiente 1,5 min.

5

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

10 Método A: Columna PHENOMENEX Axia Luna 5 µM C18 30 x 75 mm con un gradiente de 10 min a 40 ml/min de A al 100 % a B al 100 % (A: acetonitrilo al 10 %, agua al 89,9 %, TFA al 0,1 %; B: agua al 10 %, acetonitrilo al 89,9 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).

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

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

20 Método D: Columna Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Flujo: 20 ml/min.

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

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

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

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

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

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

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

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

Método E: acetonitrilo al 30-95 % en agua con TFA al 0,1 % en 8 min de ejecución, Waters Xbridge 4,6x50 mm 5 um C18, caudal 1,2 ml/min y la detección UV se ajustó a 220 nm. La columna LC se mantuvo a temperatura ambiente.

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

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

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

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

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

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

100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

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

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

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

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

Ejemplos

La invención se define adicionalmente en los siguientes ejemplos. Debería entenderse que los Ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos a continuación en el presente documento, sino que se define por las reivindicaciones adjuntas a la presente.

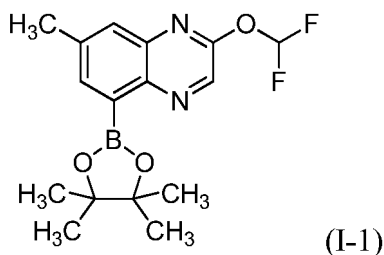
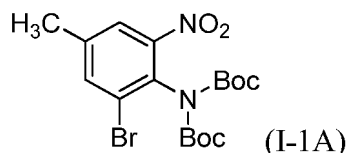
ABREVIATURAS

AcO	acetilo (-OC(O)CH ₃)
AcOH	ácido acético
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BoC ₂ O	di(<i>tert</i> -butoxicarbonil) éter
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
IPA	isopropanol
mCPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
n-BuLi	n-butilitio
NH ₄ OAc	acetato amónico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
Pd/C	paladio sobre carbono
PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), aducto de diclorometano
Pd(Ph ₃ P) ₄	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio

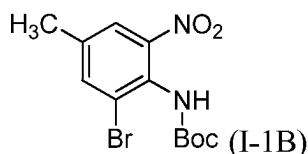
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS-Cl	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TCL	cromatografía de capa fina
TEA	triethylamina
TFA	trifluoroacetato
THF	tetrahidrofurano
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
CLEM	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
EM	espectrometría de masas
g	gramo(s)
h	hora(s)
min.	minuto(s)
ml	mililitro(s)
mmol	milimol(es)
TR	tiempo de retención

INTERMEDIO I-1

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

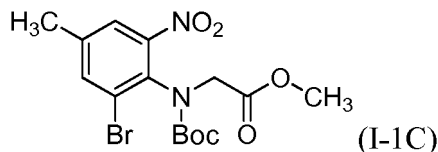
Intermedio I-1A: N-(2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de 2-bromo-4-metil-6-nitroanilina (9,6 g, 41,6 mmol) en THF (60 ml) se le añadió DMAP (0,508 g, 4,16 mmol), seguido de BOC₂O (22,67 g, 104 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó sobre un cartucho de gel de sílice de 120 g (2 columnas separadas) que se eluyó con EtOAc al 5 % en hexanos durante 4 min, después un gradiente de 12 min de EtOAc del 5 % al 30 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio I-1A (17,12 g, 39,7 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,80-7,79 (m, 1H), 7,73 (dd, J=1,9, 0,8 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,42 (s, 18H); CL-EM: método A, TR = 1,90 min, EM (IEN) m/z: 230,0 y 232,0 (M-2 Boc)⁺.

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

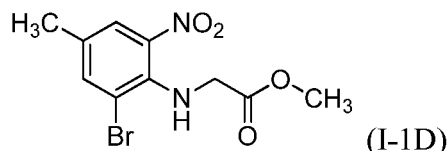
A una solución del Intermedio I-1A (17,1 g, 39,6 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió TFA (6,11 ml, 79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, se extrajo con diclorometano (3X), se secó sobre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

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



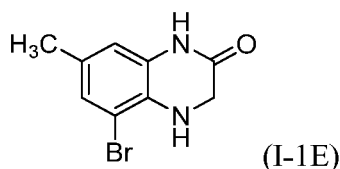
- 5 Se disolvió el Intermedio I-1B (12 g, 26,3 mmol) en DMF (80 ml), se enfrió con un baño de agua. Se añadió Cs₂CO₃ (25,8 g, 79 mmol). La solución de color pardo oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después se añadió 2-bromoacetato de metilo (4,37 ml, 47,6 mmol) gota a gota. Después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

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



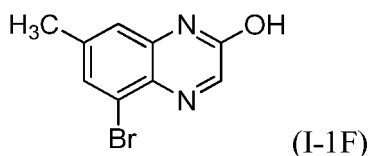
- 20 Al Intermedio I-1C (15,2 g, 37,7 mmol) se le añadió HCl 4,0 N en dioxano (47,1 ml, 188 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, se lavó con EtOAc (2X) para dar el Intermedio I-1D (13,6 g, 40,1 mmol, rendimiento del 106 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,88 (dd, J=1,9, 0,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=1,9, 0,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J=17,3 Hz, 1H), 4,08 (d, J=17,1 Hz, 1H), 3,69
- 25 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); CL-EM: Método A, TR = 1,94 min, EM (IEN) m/z: 303,1 y 305,1 (M+H)⁺.

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



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

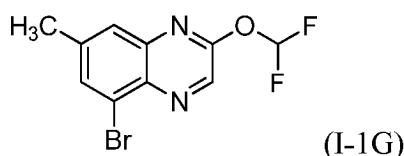
Intermedio I-1F: 5-bromo-7-metilquinoxalin-2-ol



- 45 A una suspensión del Intermedio I-1E (6,7 g, 27,8 mmol) en MeOH (50 ml) en un matraz de 1 l se le añadió peróxido

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

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



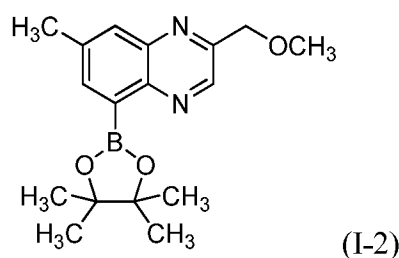
Una mezcla de Intermedio I-1F (7,4 g, 26,9 mmol) y carbonato potásico (18,56 g, 134 mmol) en DMF (120 ml) se calentó a 100 °C durante 5 min. Se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (16,40 g, 107,6 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a 100 °C durante 10 min. La mezcla se volvió de una suspensión de color amarillo a color pardo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc (3 X). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo/tolueno y se purificó con una columna ISCO de 330 g eluyendo con diclorometano al 5 % en hexanos durante 3 min, después DCM al 5-70 %/hexanos durante 40 min (12 min de tiempo de gradiente). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron para dar el Intermedio I-1G (6,0 g, 20,76 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,64 (s, 1H), 7,89 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J_{HF} = 71,80 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,82 (s, 2F); CL-EM: método A, TR = 2,09 min, EM (IEN) m/z: 289,0 y 291,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-1:

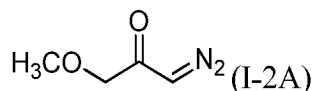
Una mezcla de Intermedio I-1G (1,04 g, 3,60 mmol), bispinacolatodiboro (1,370 g, 5,40 mmol), acetato potásico (0,883 g, 8,99 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,147 g, 0,180 mmol) en dioxano (14 ml) se desgasificó burbujeándose argón durante 10 min. El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, se retiró material insoluble por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de tolueno y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice, el cual se eluyó con EtOAc al 5 % en hexanos durante 2 min, después un gradiente de 18 min de EtOAc del 5 % al 75 % en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron y se liofilizó para dar el Intermedio I-1 (0,93 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color pálido. La RMN ¹H se complicó por la presencia de dos conjuntos de señales. La RMN ¹⁹F indicó un compuesto individual. RMN ¹⁹F (471 MHz, cloroformo-d) δ -89,64 (s., 2F). CL-EM: método A, TR = 2,01 min, EM (IEN) m/z: 225,0 (ácido borónico)⁺.

INTERMEDIO I-2

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

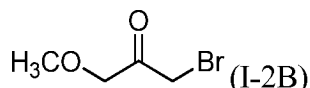


Intermedio I-2A: 1-diazo-3-metoxipropan-2-ona



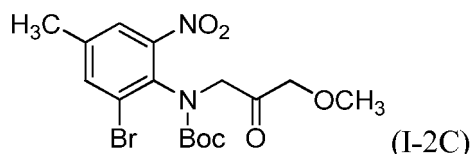
Al cloruro de 2-metoxiacetilo (2,4 g, 22,12 mmol) en MeCN (40 ml) enfriado con un baño de hielo se le añadió (diazometil)trimetilsilano 2,0 M en éter dietílico (19,35 ml, 38,7 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El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

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



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

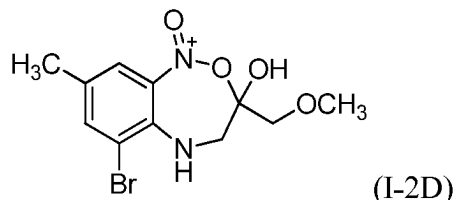
Intermedio I-2C: (2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)(3-metoxi-2-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo



Al Intermedio I-1B (1,98 g, 5,98 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se le añadió Cs₂CO₃ (3,41 g, 10,46 mmol). La solución de color pardo se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición del Intermedio I-2B (1,498 g, 8,97 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml). La solución de color pardo se volvió de color amarillo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 60 % en hexano durante 18 min usando un cartucho de 80 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio I-2C (2,4 g, 5,75 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite de color amarillo. La RMN ¹H indicó la presencia de dos rotámeros. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,70-7,65 (m, 2H), 4,55 (d, J=17,9 Hz, 1H), 4,18 (d, J=17,9 Hz, 1H), 4,32 y 4,14 (d, J=1,4 Hz, 2H), 3,44 y 3,40 (s, 3H), 2,45 y 2,40 (s, 3H), 1,49 y 1,35 (s, 9H); CL-EM: método A, TR = 1,89 min, EM (IEN) m/z: 317 y 319 (M-Boc)⁺.

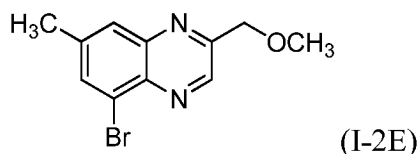
Intermedio I-2D:

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



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

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



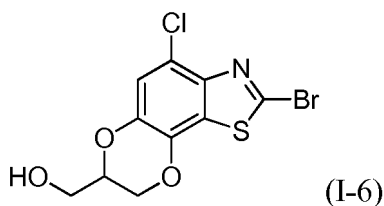
Se disolvió el Intermedio I-2D (1,25 g, 3,9 mmol) en THF (30 ml). Se añadió HCl concentrado (0,986 ml, 12,01 mmol), seguido de dihidrato de cloruro de estaño (II) (3,61 g, 16,01 mmol). La mezcla se colocó y se agitó en un baño de aceite precalentado a 40 °C durante 4,0 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, el precipitado se retiró por filtración con una capa de celite húmedo. El filtrado se recogió. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 60 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de 120 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio I-2E (0,57 g, 1,920 mmol, rendimiento del 48,0 %) en forma de un sólido de color pardo: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,03 (s, 1H), 7,95 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=1,8, 1,1 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); El Intermedio I-2E se contaminó con aprox. un 10 % del producto secundario de 5-bromo-2,7-dimetilquinoxalina.

Intermedio 1-2:

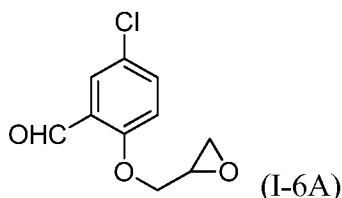
Una mezcla de Intermedio I-2E (900 mg, 3,37 mmol), bispinacolatodiboro (1369 mg, 5,39 mmol), acetato potásico (661 mg, 6,74 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (110 mg, 0,135 mmol) en dioxano (15 ml) se desgasificó burbujeándose argón durante 10 min. El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, se retiró material insoluble por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, diclorometano del 0 % al 20 % en MeOH durante 15 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron y se purificaron adicionalmente HPLC prep. (método A, B al 10-80 % en 8 min; con un caudal de 40 ml/min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente. El material se disolvió en EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado diluido (para retirar TFA), salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se liofilizó para dar el Intermedio 1-2 (360 mg, 1,550 mmol, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido ligeramente coloreado. CL-EM: método A, TR = 1,73 min, EM (IEN) m/z: 233,1 ácido borónico (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1-6

(2-bromo-4-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



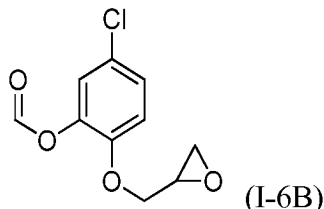
Intermedio I-6A: 5-cloro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)benzaldehído



A una solución de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (1,1 g, 7,03 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (5,04 g, 15,46 mmol), seguido de 2-(bromometil)oxirano (1,083 ml, 12,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y después a 50 °C durante 1,5 h. La HPLC y la TLC indicaron una reacción limpia. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 2 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio I-6A (1,30 g, 6,11 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,46 (s, 1H), 7,80 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 1H),

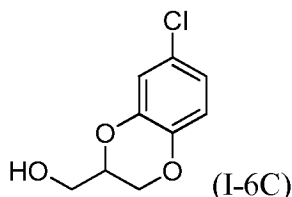
6,97 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J=11,2$, 2,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, $J=11,2$, 5,7 Hz, 1H), 3,41 (ddt, $J=5,8$, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 2,96 (t, $J=4,4$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J=4,7$, 2,5 Hz, 1H); *CL-EM*: método A, TR = 1,64 min, EM (IEN) m/z : No (M+H)⁺.

Intermedio I-6B: formiato de 5-cloro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenilo



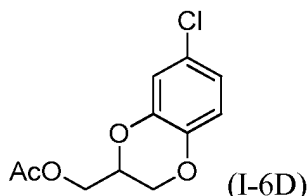
A una solución en agitación de Intermedio I-6A (1,3 g, 6,11 mmol) en diclorometano (20 ml) enfriada con un baño de agua se le añadió mCPBA (2,075 g, 9,02 mmol). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,471 ml, 6,11 mmol) en diclorometano (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. La TLC indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, seguido de tiosulfato sódico saturado, salmuera y se secaron con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 2 min, después un gradiente de 18 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio I-6B (1,02 g, 4,46 mmol, rendimiento del 73,0 %) en forma de un aceite incoloro (pureza aprox. del 90 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,27 (s, 1H), 7,22 (dd, $J=8,8$, 2,6 Hz, 1H), 7,15 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J=11,2$, 2,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, $J=11,2$, 5,7 Hz, 1H), 3,33 (ddt, $J=5,7$, 4,2, 2,8 Hz, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,74 (dd, $J=4,8$, 2,6 Hz, 1H); *CL-EM*: método A, TR = 1,58 min, EM (IEN) m/z : 251,0 y 253,0 (M+Na)⁺.

Intermedio I-6C: (7-cloro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metanol



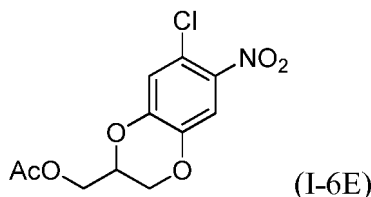
Al Intermedio I-6B (1,02 g, 4,46 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió carbonato potásico (1,850 g, 13,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La HPLC y la TLC indicaron una finalización de la reacción. La mezcla se trató con HCl 1,0 N (14 ml). El metanol se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio I-6C (0,90 g, 4,49 mmol, rendimiento del 101 %) en forma de un aceite incoloro. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,93 (dd, $J=1,8$, 1,1 Hz, 1H), 6,84-6,82 (m, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 2H); *CL-EM*: método A, TR = 1,69 min, EM (IEN) m/z : No (M+H)⁺.

Intermedio I-6D: (7-cloro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



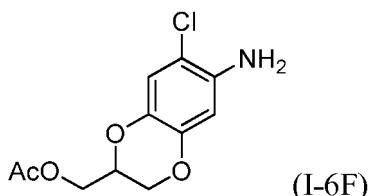
A una solución del Intermedio I-6C (0,95 g, 4,74 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se le añadió TEA (1,650 ml, 11,84 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,421 ml, 5,92 mmol) en THF (3,0 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC indicó una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio I-6D (1,15 g, 4,27 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,92 (dd, $J=1,9$, 0,8 Hz, 1H), 6,83-6,80 (m, 2H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 3H), 4,04 (dd, $J=11,6$, 6,9 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H); *CL-EM*: método A, TR = 1,94 min, EM (IEN) m/z : 265,0 y 267,0 (M+Na)⁺.

Intermedio I-6E: (7-cloro-6-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



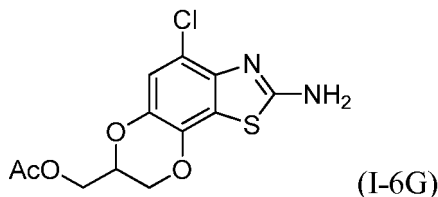
5 A una solución del Intermedio I-6D (1,1 g, 4,53 mmol) en ácido acético (3,0 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (1,058 ml, 22,67 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,0 h y después a temperatura ambiente durante 1,0 h. La CLEM y la TLC indicaron una reacción limpia. Se interrumpió con agua enfriada con hielo. La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (3X) y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, Se obtuvo el Intermedio I-6E
10 (1,2 g, 3,84 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,64 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 3H), 4,12 (dd, J=11,8, 7,2 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 1,87 min, EM (IEN) m/z: 246,0 y 248,0 (M-Ac)⁺.

15 Intermedio I-6F: (6-amino-7-cloro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



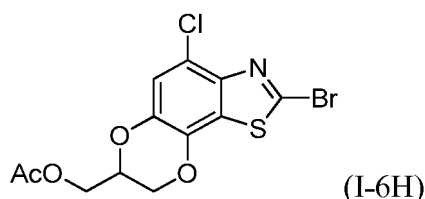
20 A una solución del Intermedio I-6E (1,2 g, 4,17 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (15 ml) enfriada con un baño de agua se le añadieron cloruro de amonio (3,57 g, 66,7 mmol) y polvo de cinc (2,182 g, 33,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC y la CLEM indicaron una reacción limpia. Se retiró MeOH al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. La mezcla se filtró a través de una capa de celite húmedo para retirar material insoluble. El filtrado se recogió, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró para dar el Intermedio I-6F (1,0 g, 3,88 mmol,
25 rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,87 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,34-4,24 (m, 4H), 4,04 (dd, J=11,6, 6,5 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 1,21 min, EM (IEN) m/z: 258,0 (M+H)⁺.

30 Intermedio I-6G: (2-amino-4-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



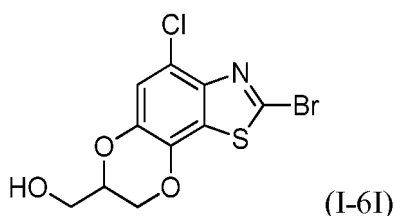
35 Al Intermedio I-6F (1,25 g, 4,85 mmol) disuelto en acetonitrilo (20 ml) se le añadió tiocianato de amonio (0,554 g, 7,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota tribromuro de benciltrimetilamonio (1,986 g, 5,09 mmol) en acetonitrilo (8 ml) (5 min). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La HPLC y la CLEM indicaron una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc/THF/bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, Se obtuvo el Intermedio I-6G (1,5 g, 4,05 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. La RMN ¹H y la
40 HPLC indicaron aprox. una pureza del 90 %. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,98 (s, 1H), 5,71 (s a, 2H), 4,41-4,34 (m, 4H), 4,21-4,16 (m, 1H), 2,14 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 1,50 min, EM (IEN) m/z: 315,0 y 317,0 (M+H)⁺.

45 Intermedio I-6H: (2-bromo-4-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



Se añadió nitrito de *terc*-butilo (1,102 ml, 8,34 mmol) a bromuro de cobre (II)bromuro (1,810 g, 8,10 mmol) en acetonitrilo seco (16 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una suspensión del Intermedio I-6G (1,5 g, 4,77 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La HPLC y la CLEM indicó una reacción limpia. Se retiró acetonitrilo al vacío, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2X), bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0% al 40% en hexano durante 12 min usando un cartucho de cromatografía ultrarrápida de sílice 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio I-6H (1,45 g, 3,83 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,16 (s, 1H), 4,53-4,44 (m, 3H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,21 (dd, J=11,4, 7,0 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 2,11 min, EM (IEN) m/z: 378,0, 380,0 y 382,0 (M+H)⁺.

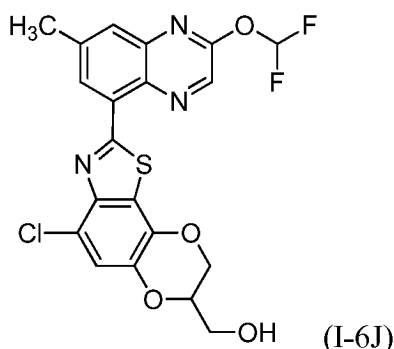
Intermedio I-6I: (2-bromo-4-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metanol



Al Intermedio I-6H (1,45 g, 3,83 mmol) disuelto en THF (15 ml) y enfriado con un baño de hielo se le añadió NaOH 1,0 N (4,60 ml, 4,60 mmol). Después de 2 min agitándose, se añadió MeOH (3,0 ml). Después de otros 20 min agitándose a 0 °C, La HPLC indicó una reacción limpia. Se añadió HCl 1,0 N (5,0 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc/THF/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, Se obtuvo el Intermedio I-6I (1,30 g, 3,86 mmol, rendimiento del 101 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,03 (s, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,21-4,06 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 2H); CL-EM: método A, TR = 1,90 min, EM (IEN) m/z: 338,0 y 340,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-6J:

(4-cloro-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



Al Intermedio I-1 (297 mg, 1,168 mmol), Intermedio I-6I (393 mg, 1,168 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (38,1 mg, 0,047 mmol) se les añadieron tolueno (7,50 ml) y EtOH (2,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico, 2 M (1,022 ml, 2,043 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La HPLC y la CLEM indicaron una reacción limpia. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO para la purificación. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 5 % al 60 % en hexano durante 12 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el

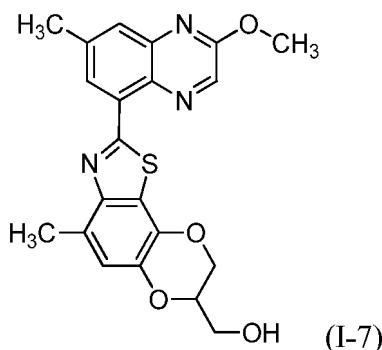
Intermedio I-6J (494 mg, 1,060 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: método A, TR = 2,45 min, EM (IEN) m/z : 466,0 y 468,0 (M+H)⁺.

Intermedio 1-6:

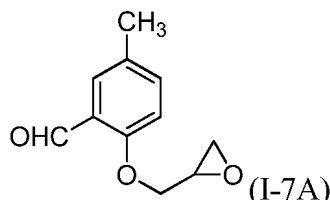
Al Intermedio I-6J (494 mg, 1,060 mmol) disuelto en THF (8 ml) y MeOH (6,0 ml) a temperatura ambiente, se le añadió metóxido sódico 4,3 M en MeOH (1,973 ml, 8,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. La CLEM indicó una reacción limpia. El metanol se retiró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 0,5 N (10,0 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó y se concentró para dar el Intermedio 1-6 (430 mg, 1,000 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,19 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J=11,3, 7,7$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,77-3,68 (m, 2H), 2,66 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 2,42 min, EM (IEN) m/z : 430,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1-7

(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol

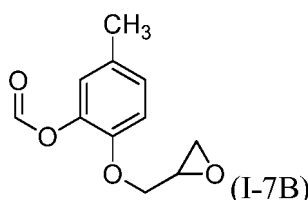


Intermedio I-7A: 5-metil-2-(oxiran-2-ilmetoxi)benzaldehído



A una solución de 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (1,96 g, 14,40 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (10,32 g, 31,7 mmol), seguido de 2-(bromometil)oxirano (2,218 ml, 25,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y después a 50 °C durante 1,5 h. La HPLC y la TLC indicaron una reacción limpia. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 2 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio I-7A (2,69 g, 14,00 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,52 (s, 1H), 7,67 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,91 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J=11,1, 3,0$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J=11,2, 5,7$ Hz, 1H), 3,42 (ddt, $J=5,7, 4,1, 2,7$ Hz, 1H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,81 (dd, $J=4,8, 2,6$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 1,53 min, EM (IEN) m/z : 215,0 (M+Na)⁺.

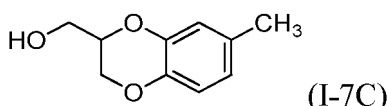
Intermedio I-7B: formiato de 5-metil-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenilo



A una solución en agitación de Intermedio I-7A (2,66 g, 13,84 mmol) en diclorometano (40 ml) enfriada con un baño

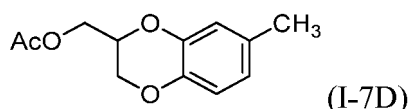
de agua se le añadió mCPBA (4,70 g, 20,41 mmol). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,066 ml, 13,84 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. La TLC indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, seguido de tiosulfato sódico al 10 % (20,0 ml), se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secaron con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 80 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 2 min, después un gradiente de 18 min de EtOAc del 0 % al 35 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio I-7B (2,6 g, 12,49 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite incoloro (pureza aprox. del 90 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,31 (s, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 4,24 (dd, J=11,2, 3,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, J=11,2, 5,5 Hz, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 2,90 (dd, J=4,8, 4,2 Hz, 1H), 2,74 (dd, J=5,1, 2,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 1,48 min, EM (IEN) m/z: 231,0 (M+Na)⁺.

Intermedio I-7C: (7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metanol



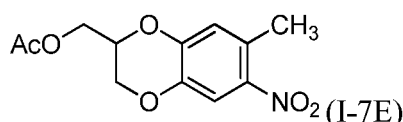
Al Intermedio I-7B (2,6 g, 12,49 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió carbonato potásico (5,18 g, 37,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La HPLC y la TLC indicaron una finalización de la reacción. La mezcla se trató con HCl 1,0 N (35 ml). El metanol se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio I-7C (2,3 g, 12,76 mmol, rendimiento del 102 %) en forma de un aceite incoloro. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,78 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 4,30-4,23 (m, 2H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,93-3,80 (m, 2H), 2,26 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 1,56 min, EM (IEN) m/z: 203,0 (M+Na)⁺.

Intermedio I-7D: (7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



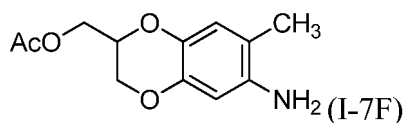
A una solución del Intermedio I-7C (2,4 g, 13,32 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se le añadió TEA (4,64 ml, 33,3 mmol), seguido de cloruro de acetilo (1,184 ml, 16,65 mmol) en THF (3,0 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC indicó una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio I-7D (2,8 g, 12,60 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,77 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J=1,3 Hz, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,31 (dd, J=5,3, 4,4 Hz, 2H), 4,29-4,24 (m, 1H), 4,04 (dd, J=11,4, 6,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 1,85 min, EM (IEN) m/z: 245,0 (M+Na)⁺.

Intermedio I-7E: (7-metil-6-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



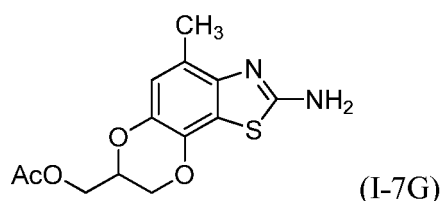
A una solución del Intermedio I-7D (2,8 g, 12,60 mmol) en ácido acético (6,0 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (2,058 ml, 44,1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,0 h. La CLEM y la TLC indicaron una reacción limpia. Se interrumpió con agua enfriada con hielo. El acuoso se retiró y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (3X) y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio I-7E (3,1 g, 11,60 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,70 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,48 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1H), 4,39-4,30 (m, 3H), 4,09 (dd, J=11,7, 7,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 1,86 min, EM (IEN) m/z: 268,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-7F: (6-amino-7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



A una solución del Intermedio I-7E (0,36 g, 1,347 mmol) en MeOH (4,0 ml) y THF (4,0 ml) se le añadieron cloruro de amonio (1,153 g, 21,55 mmol) y polvo de cinc (0,705 g, 10,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC, la TLC y la CLEM indicaron una reacción limpia. Se retiró MeOH al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró para retirar el material insoluble. El filtrado se recogió, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró para dar el Intermedio I-7F (0,32 g, 1,349 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,63 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,33-4,27 (m, 3H), 4,23 (dd, J=11,3, 1,9 Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 1,02 min, EM (IEN) m/z: 238,0 (M+H)⁺.

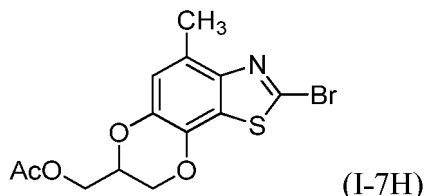
Intermedio I-7G: (2-amino-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)macetato de etilo



Al Intermedio I-7F (2,47 g, 10,41 mmol) disuelto en acetonitrilo (40 ml) se le añadió tiocianato de amonio (1,189 g, 15,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota tribromuro de benciltrimetilamonio (4,26 g, 10,93 mmol) en acetonitrilo (15 ml) (5 min). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La HPLC y la CLEM indicaron una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc/THF/bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, Se obtuvo el Intermedio I-7G (2,76 g, 9,38 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. La RMN ¹H y la HPLC indicaron aprox. una pureza del 90 %. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 6,65 (s, 1H), 4,38-4,32 (m, 2H), 4,31-4,27 (m, 2H), 4,13-4,06 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 1,37 min, EM (IEN) m/z: 295,0 (M+H)⁺.

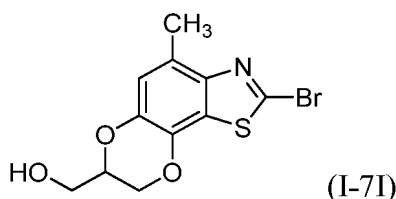
Intermedio I-7H:

(2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



Se añadió nitrito de *terc*-butilo (0,424 ml, 3,21 mmol) a bromuro de cobre (II)bromuro (0,697 g, 3,12 mmol) en acetonitrilo seco (8 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una suspensión del Intermedio I-7G (0,54 g, 1,835 mmol) en acetonitrilo seco (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La HPLC y la CLEM indicó una reacción limpia. Se retiró acetonitrilo al vacío, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2X), bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio I-7H (0,64 g, 1,787 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,90 (d, J=0,9 Hz, 1H), 4,50-4,32 (m, 4H), 4,19 (dd, J=11,3, 6,9 Hz, 1H), 2,61 (d, J=0,9 Hz, 3H), 2,16-2,13 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 2,15 min, EM (IEN) m/z: 358,0 y 360,0 (M+H)⁺.

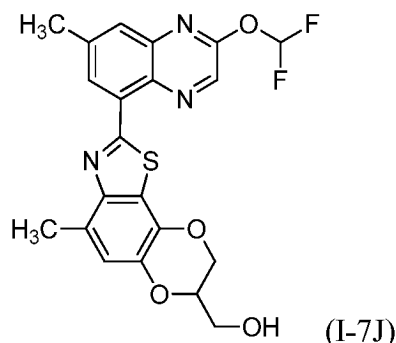
Intermedio I-7I: (2-bromo-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metanol



Al Intermedio I-7H (0,64 g, 1,787 mmol) disuelto en THF (10 ml) y enfriado con un baño de hielo se le añadió NaOH 1,0 N (2,144 ml, 2,144 mmol). Después de 10 min agitándose, se añadió MeOH (1,2 ml). Después de otros 20 min agitándose a 0 °C, La HPLC indicó una reacción limpia. Se añadió HCl 1,0 N (2,5 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc/THF/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio I-7I (0,55 g, 1,740 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,89 (s, 1H), 4,44 (d, J=11,2 Hz, 1H), 4,33 (s a, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,03-3,87 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,95 (s a, 1H); CL-EM: método A, TR = 1,95 min, EM (IEN) m/z: 316,0 y 318,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-7J:

(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



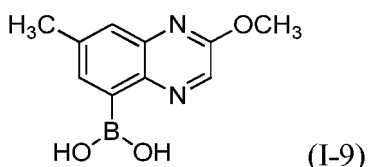
Al Intermedio I-1 (348 mg, 1,370 mmol), Intermedio I-7I (433 mg, 1,370 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (44,7 mg, 0,055 mmol) se les añadieron tolueno (6 ml) y EtOH (2,000 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico, 2 M (1,370 ml, 2,74 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La HPLC y la CLEM indicaron una reacción limpia. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna ISCO para la purificación. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 10 % al 75 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 80 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio I-7J (520 mg, 1,167 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: método A, TR = 2,40 min, EM (IEN) m/z: 446,0 (M+H)⁺.

Intermedio 1-7:

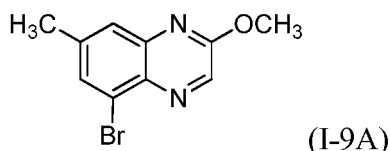
Al Intermedio I-7J (520 mg, 1,167 mmol) disuelto en THF (8,0 ml) y MeOH (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico (378 mg, 7,00 mmol). La mezcla de reacción turbia se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. La CLEM indicó aprox. un 40 % de material de partida presente. Después, se añadió DMF (6,0 ml) y la reacción se volvió hasta una reacción transparente. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 4,0 h. Se retiró metanol al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 0,5 N (10 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó y se concentró para dar el Intermedio 1-7 (470 mg, 1,148 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,53 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,29 (s a, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,77-3,65 (m, 2H), 2,64 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 2,45 min, EM (IEN) m/z: 410,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1-9

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



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



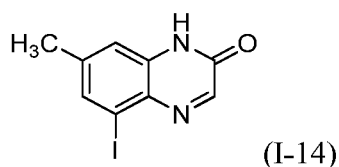
Al Intermedio I-1G (3,13 g, 10,83 mmol) disuelto en THF (20 ml) y MeOH (15 ml) a temperatura ambiente, se le añadió metóxido sódico 4,3 M en MeOH (7,55 ml, 32,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El metanol se retiró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 0,5 N (30,0 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó y se concentró para dar el Intermedio I-9A (2,7 g, 10,67 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,48 (s, 1H), 7,72 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=1,8, 1,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,53 (s, 3H); CL-EM: Método A, B del 30 al 100 %. TR = 1,71 min, EM (IEN) m/z: 253,0 y 255,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-9:

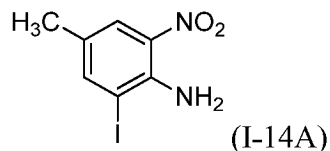
Una mezcla del Intermedio I-9A (700 mg, 2,77 mmol), bispinacolatodiboro (1053 mg, 4,15 mmol), acetato potásico (679 mg, 6,91 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (113 mg, 0,138 mmol) en dioxano (14 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 5 min. Después, se calentó a 130 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se mezcló con EtOAc/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El material insoluble se retiró por filtración a través de una capa de celite húmedo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 5 % al 100 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 80 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para producir el Intermedio I-9 (362 mg, 1,659 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,41 (s, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,49 (s a, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 0,83 min, EM (IEN) m/z: 219,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-14

5-yodo-7-metilquinoxalin-2(1H)-ona

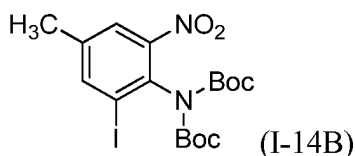


Intermedio I-14A: 2-yodo-4-metil-6-nitroanilina



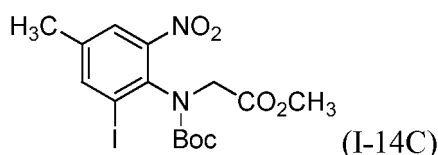
Se disolvió yodo (4,59 g, 18,07 mmol) en EtOH (65,7 ml). Se añadieron 4-metil-2-nitroanilina (2,5 g, 16,43 mmol), después sulfato de plata (5,64 g, 18,07 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc y se lavó con Na₂S₂O₃ saturado, NaHCO₃ saturado, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-14A (4,65 g, 16,72 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color naranja: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,97 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,49 (s a, 2H), 2,26 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 0,98 min, EM (IEN) m/z: 279,0 (M+H)⁺.

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



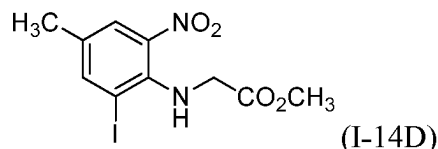
Se disolvieron el Intermedio I-14A (4,65 g, 16,72 mmol), DMAP (0,204 g, 1,672 mmol) y Boc₂O (9,71 ml, 41,8 mmol) en THF (27,9 ml) y se agitaron durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 220 g, gradiente de 50 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos), para dar el Intermedio I-14B (5,4 g, 11,29 mmol, 67,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,94 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,40 (s, 18H); CL-EM: método H, TR = 1,10 min, EM (IEN) m/z: (masa observada bis-deboc) 278,9 (M+H)⁺.

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



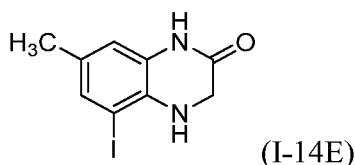
Se disolvió el Intermedio I-14B (5,4 g, 11,29 mmol) en DCM (18,82 ml) y TFA (1,740 ml, 22,58 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se inactivó con NaHCO₃ saturado, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en DMF (18,82 ml). Se añadió Cs₂CO₃ (9,20 g, 28,2 mmol) y se agitó durante 15 minutos. La reacción se volvió de un color rojo intenso. Se añadió bromoacetato de metilo (1,249 ml, 13,55 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación 24 horas. La reacción se volvió de un color rojo intenso a amarillo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 220 g, gradiente de 50 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio I-14C (3,51 g, 7,80 mmol, 69,1 %) en forma de un sólido de color naranja: CL-EM: método H, TR = 1,00 min, EM (IEN) m/z: (masa observada deboc) 350,9 (M+H)⁺.

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



Se disolvió el Intermedio I-14C (3,51 g, 7,80 mmol) en HCl en dioxano (4 M, 9,75 ml, 39,0 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el Intermedio I-14D, el cual se usó directamente en la etapa posterior sin purificación: CL-EM: método H, TR = 0,79 min, EM (IEN) m/z: 350,9 (M+H)⁺.

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



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

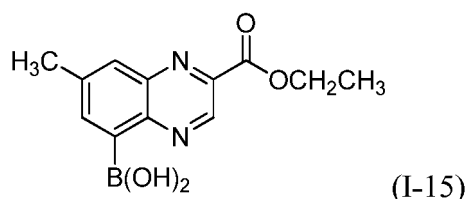
Intermedio 1-14:

Se suspendió el Intermedio I-14E (1,7696 g, 6,14 mmol) en MeOH (17,86 ml). Se añadieron NaOH (18,43 ml,

18,43 mmol), después H_2O_2 (3,23 ml, 36,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadió más H_2O_2 (3,23 ml, 36,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadió más H_2O_2 (3,23 ml, 36,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con aprox. 50 ml de agua, después aprox. 50 ml de salmuera. La mezcla se evaporó en una corriente de nitrógeno para retirar MeOH. El material acuoso se extrajo tres veces con EtOAc. Durante las extracciones, se precipitó un sólido de color blanquecino. Este precipitado se recogió por filtración con succión para dar el Intermedio 1-14 (1,35 g, 4,72 mmol, 77,0 %): RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,44 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,72 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,37 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 0,80 min, EM (IEN) m/z: 287,0 (M+H) $^+$.

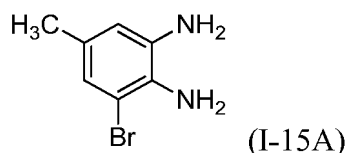
10 INTERMEDIO 1-15

ácido (2-(etoxicarbonil)-7-metilquinoxalin-5-il)borónico



15

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

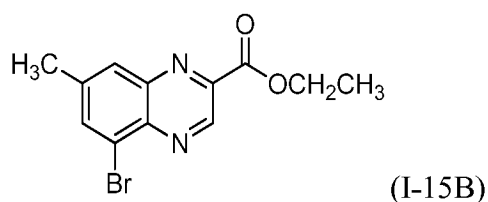


20 Se disolvió 2-bromo-4-metil-6-nitroanilina (5,00 g, 21,64 mmol) en MeOH (148 ml) y THF (18,50 ml). Se añadieron cloruro de amonio (23,15 g, 433 mmol), después cinc (14,15 g, 216 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se volvió a disolver en EtOAc y Na_2CO_3 saturado, y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con más EtOAc. La capa orgánica se lavó adicionalmente dos veces con agua, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-15A (4,35 g, 21,63 mmol, rendimiento del 100 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 6,81 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,66 (s a, 2H), 3,46 (s a, 2H), 2,19 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 0,93 min, EM (IEN) m/z: 201,0 (M+H) $^+$.

25

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

30



Se disolvieron el Intermedio I-15A (4,35 g, 21,63 mmol) y 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (3,63 ml, 26,0 mmol) en NMP (72,1 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h al aire libre. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por una columna ISCO usando EtOAc al 0-40 % en hexanos en una columna de 220 g para producir una mezcla de regioisómeros. La mezcla de reacción se purificó por SFC en un Chiralcel OD-H, 30 x 250 mm, columna de 5 micrómetros usando IPA al 20 %/ CO_2 al 80 % con 85 ml/min, 15 MPa (100 Bar), 40 °C para producir el Intermedio I-15B (0,936 g, 3,17 mmol, rendimiento del 14,66 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,48 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,53 (c, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,44 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,15 min, EM (IEN) m/z: 295,1 (M+H) $^+$.

35

40

Intermedio I-15:

45

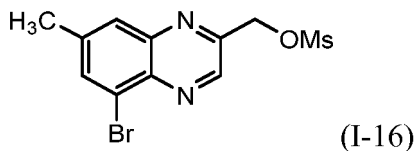
Una mezcla de Intermedio I-15B (0,100 g, 0,339 mmol), bispinacolatodiboro (0,129 g, 0,508 mmol), acetato potásico (0,083 g, 0,847 mmol) en dioxano (3,39 ml) se desgasificaron burbujando argón durante 5 min. Se añadió un aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,014 g, 0,017 mmol) y la mezcla se cerró herméticamente y se calentó en microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica

se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para producir un aceite de color pardo. La mezcla de reacción se purificó en HPLC prep. usando el Método A para producir el Intermedio 1-15 (0,027 g, 0,104 mmol, rendimiento del 30,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: método H, TR = 1,15 min, EM (IEN) m/z: 261,2 (M+H)⁺.

5

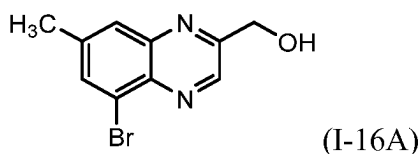
Intermedio 1-16

metanosulfonato de (5-bromo-7-metilquinoxalin-2-il)metilo



10

Intermedio I-16A: (5-bromo-7-metilquinoxalin-2-il)metanol



15

Se disolvieron NaBH₄ (25,6 mg, 0,678 mmol) y CaCl₂ (37,6 mg, 0,339 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución de I-15B (100 mg, 0,34 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g de gel de sílice, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para producir el Intermedio I-16A (63 mg, 0,249 mmol, rendimiento del 73,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,85 (s, 1H), 7,92 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=1,7, 1,1 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,73 (s a, 1H), 2,58 (s, 3H).

20

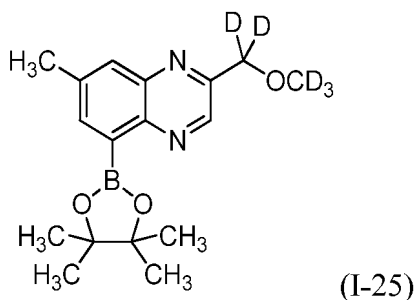
25 Intermedio 1-16:

Se disolvió I-16A (0,050 g, 0,198 mmol) en DCM (3 ml) y se trató con TEA (0,083 ml, 0,593 mmol). A esta solución se le añadió metanosulfónico anhídrido (0,041 g, 0,237 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc y bicarbonato sódico sat. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Usado sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM (IEN) m/z: 331,0 (M+H)⁺.

30

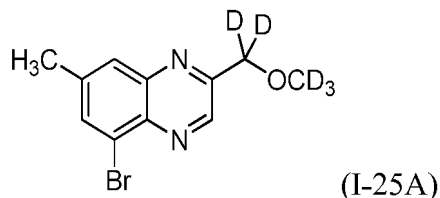
INTERMEDIO 1-25

35 2-(metoximetil)-7-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) quinoxalina, D₅



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

40



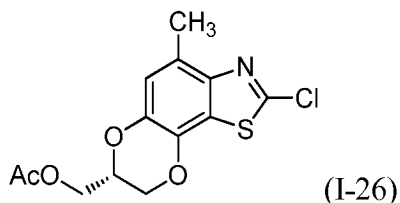
Se preparó CD₃ONa disolviendo metal de sodio (60 mg, 2,500 mmol) en CD₃OD (0,405 ml, 10 mmol) durante 30 minutos. Se disolvió el Intermedio 1-16 (207 mg, 0,625 mmol) en THF (12 ml). Se añadió CD₃ONa (71,3 mg, 1,250 mmol), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío para retirar THF, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-25A (0,118 g, 0,432 mmol, rendimiento del 69 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,01 (s, 1H), 7,93 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=1,8, 0,9 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 0,90 min, EM (IEN) m/z: 272,1 (M+H)⁺.

Intermedio 1-25:

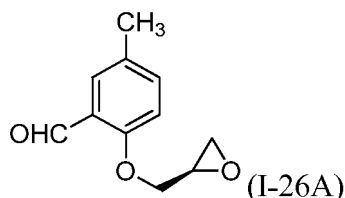
Se disolvieron el Intermedio I-25A (117,6 mg, 0,432 mmol), bispinacolatodiboro (165 mg, 0,648 mmol) y acetato potásico (106 mg, 1,080 mmol) en dioxano (4321 µl) y se desgasificaron durante 5 minutos burbujeando con argón. Se añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (28,2 mg, 0,035 mmol) y la mezcla de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

INTERMEDIO 1-26

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

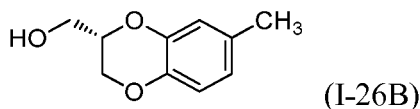


Intermedio I-26A: (R)-5-metil-2-(oxiran-2-ilmetoxi)benzaldehído



A una solución de 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (5 g, 36,7 mmol) en DMF (80 ml) se le añadieron 3-nitrobencenosulfonato de (R)-oxiran-2-ilmetilo (10,47 g, 40,4 mmol) y Cs₂CO₃ (35,9 g, 110 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc del 0-100 %/hexanos durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio I-26A (7 g, 36,4 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,50 (s, 1H), 7,65 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J=8,6, 2,4, 0,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,36 (dd, J=11,1, 3,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, J=11,1, 5,6 Hz, 1H), 3,40 (ddt, J=5,6, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 2,94 (dd, J=4,7, 4,1 Hz, 1H), 2,80 (dd, J=4,8, 2,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H); CL-EM: método C, TR = 1,59 min, EM (IEN) m/z: 193,0 (M+H)⁺.

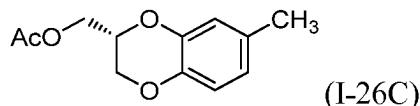
Intermedio I-26B: (S)-(7-metil-2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-2-il)metanol



A una solución en agitación de Intermedio I-26A (7 g, 36,4 mmol) en diclorometano (100 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadió mCPBA (12,36 g, 53,7 mmol). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2,81 ml, 36,4 mmol) en diclorometano (10 ml). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La TLC y la CLEM indicaron que quedaba material de partida. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, seguido de tiosulfito sódico al 10 % (20,0 ml), se extrajo con diclorometano. Las capas

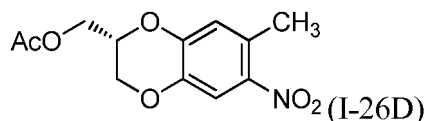
orgánicas se recogieron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secaron con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en MeOH (100 ml) y se añadió K₂CO₃ (15,10 g, 109 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc del 0-100 %/hexanos durante 40 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio I-26B (4,65 g, 25,8 mmol, rendimiento del 70,9 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,78 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J=1,3 Hz, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,96-3,76 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 1,55 min, EM (IEN) m/z: 209,0 (M+H)⁺.

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



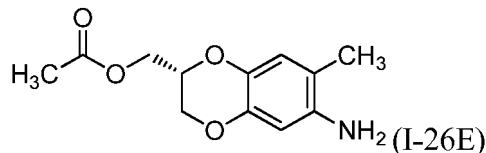
A una solución del Intermedio I-26B (4,6 g, 25,5 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió TEA (8,89 ml, 63,8 mmol), seguido de cloruro de acetilo en DCM (31,9 ml, 31,9 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se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

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



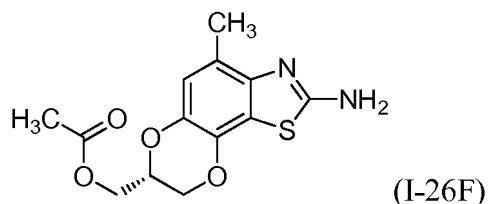
A una solución del Intermedio I-26C (4,15 g, 18,67 mmol) en ácido acético (40 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (4,36 ml, 93 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC (tinción de PMA) indicó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

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



A una solución del Intermedio I-26D (5,3 g, 19,83 mmol) en MeOH (80 ml) y THF (80 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadió cloruro de amonio (16,97 g, 317 mmol) y polvo de cinc (10,37 g, 159 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1,0 h. Se retiraron MeOH y THF al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. La mezcla se filtró a través de una capa de celite húmedo para retirar material insoluble. El filtrado se recogió, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró para dar el Intermedio I-26E (4,7 g, 19,81 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,63 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,38-4,20 (m, 4H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,35 (s a, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 1,14 min, EM (IEN) m/z: 238,0 (M+H)⁺.

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



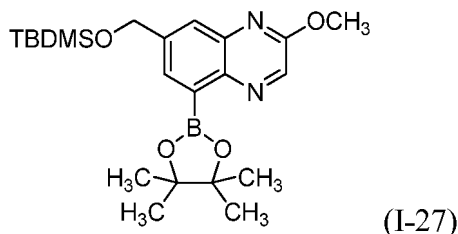
Al Intermedio I-26E (4,7 g, 19,81 mmol) disuelto en acetonitrilo (120 ml) se le añadió tiocianato de amonio (2,262 g, 29,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota tribromuro de benciltrimetilamonio (8,11 g, 20,80 mmol) en acetonitrilo (20 ml) (5 min). La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

Intermedio 1-26:

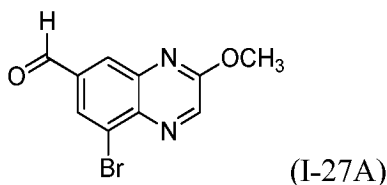
A una suspensión del Intermedio I-26F (5,8 g, 19,71 mmol) en acetonitrilo seco (80 ml) se le añadió cloruro de cobre (II) (4,5 g, 33,5 mmol), seguido de nitrito de *tert*-butilo (4,56 ml, 34,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La CLEM indicó una finalización de la reacción. Se retiró acetonitrilo al vacío, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2X), bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó con una columna ISCO de 220 g eluyendo con EtOAc del 0 % al 70 % en hexanos durante 60 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para producir el Intermedio 1-26 (3,9 g, 12,43 mmol, rendimiento del 63,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,89 (d, J=0,7 Hz, 1H), 4,55-4,28 (m, 4H), 4,18 (dd, J=11,4, 7,0 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,18 min, EM (IEN) m/z: 314,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1-27

7-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina

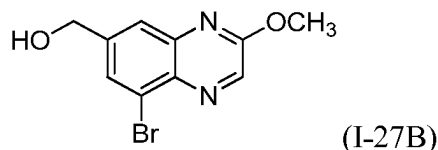


Intermedio I-27A: 8-bromo-3-metoxiquinoxalina-6-carbaldehído



A una solución del Intermedio I-9A (1 g, 3,95 mmol) en CCl₄ (20 ml) se le añadieron NBS (1,547 g, 8,69 mmol) y peróxido benzoico (0,115 g, 0,474 mmol). La mezcla se calentó a reflujo (baño de aceite a 95 °C) durante 3 h. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró hasta un sólido de color amarillo. La muestra en bruto se disolvió en THF (10 ml) y se añadió nitrato de plata (6,71 g, 39,5 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a 95 °C durante 1 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió a 60 ml de agua. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con CHCl₃ tres veces. El filtrado combinado se extrajo con CHCl₃ y la capa orgánica se combinó, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta el Intermedio I-27A (1 g, 3,74 mmol, rendimiento del 95 %). La muestra en bruto se usó para la etapa siguiente sin purificación. CL-EM: método C, TR = 1,84 min, EM (IEN) m/z: 267 y 269 (M+H)⁺.

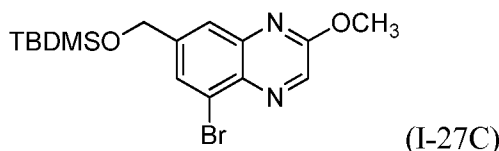
Intermedio I-27B: (8-bromo-3-metoxiquinoxalin-6-il)metanol



- 5 Se trató el Intermedio I-27A (1,055 g, 3,95 mmol) suspendido en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) con NaBH₄ (0,149 g, 3,95 mmol) a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se convirtió en una solución transparente. La CLEM indicó una finalización de la reacción. Se añadió NH₄Cl saturado para interrumpir la reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con
- 10 EtOAc del 0-100 % en hexanos. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio I-27B (380 mg, 1,412 mmol, rendimiento del 35,7 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,54 (s, 1H), 8,01-7,77 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,13 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 1,64 min, EM (IEN) (m/z) 269 y 271 (M+H)⁺.

Intermedio I-27C:

- 15 5-bromo-7-((*terc*-butildimetilsililo)metil)-2-metoxiquinoxalina



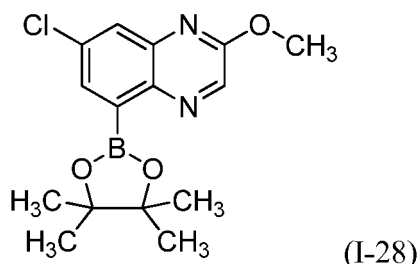
- 20 A una solución en agitación de Intermedio I-27B (380 mg, 1,412 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (319 mg, 2,118 mmol) e imidazol (173 mg, 2,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La TLC y la CLEM indicó una reacción limpia. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice, el cual
- 25 eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 15 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio I-27C (480 mg, 1,252 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: método C, TR = 2,74 min, EM (IEN) (m/z) 383 y 385 (M+H)⁺.

Intermedio 1-27:

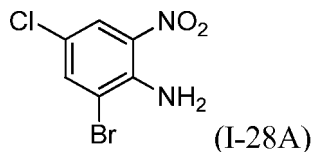
- 30 Una mezcla de Intermedio I-27C (100 mg, 0,261 mmol), bispinacolatodiboro (99 mg, 0,391 mmol), acetato potásico (64,0 mg, 0,652 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó con argón durante 5 min, después se añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,65 mg, 0,013 mmol). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La CLEM indicó una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, se retiró material insoluble por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de tolueno y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice, el cual se eluyó con EtOAc al 5 % en hexanos durante 2 min, después un gradiente de 18 min de EtOAc del 5 % al 75 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el Intermedio 1-27 (105 mg, 0,244 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un
- 35 sólido de color pálido. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,39 (s, 1H), 8,12 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,96 (dt, J=2,0, 1,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 1,45 (s, 12H), 1,00 (s, 9H), 0,16 (s, 6H). CL-EM: método C, TR = 2,73 min, EM (IEN) (m/z) 349 (M+H)⁺ (ácido borónico).
- 40

INTERMEDIO 1-28

- 45 7-cloro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina

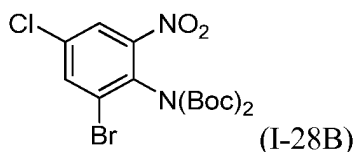


Intermedio I-28A: 2-bromo-4-cloro-6-nitroanilina



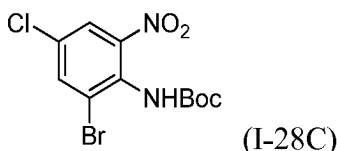
- 5 A 4-cloro-2-nitroanilina (10 g, 57,9 mmol) en ácido acético (50 ml) se la enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió gota a gota bromo (3,28 ml, 63,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se vertió en agua enfriada con hielo. El sólido precipitado se filtró y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

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



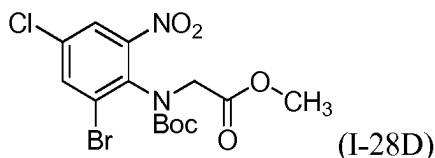
- 15 En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, Se disolvió el Intermedio I-28A (5 g, 19,88 mmol) en THF (30 ml). Se añadió DMAP (0,243 g, 1,988 mmol), seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (11,54 ml, 49,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después el disolvente se retiró en un rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g gel de sílice columna, eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,2 g, 18,1 mmol, 91 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,97 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J=2,4 Hz, 1H), 1,42 (s, 18H); CL-EM: método H, TR = 1,04 min, EM (IEN) m/z: 250,9 y 252,9 (M+H-2Boc)⁺.
- 20

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



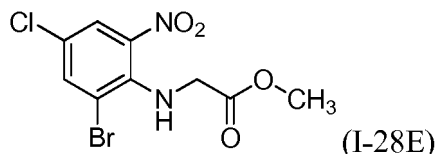
- A una solución del Intermedio I-28B (8,2 g, 18,15 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió TFA (2,80 ml, 36,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaHCO₃ saturado (ac. 30 ml) a la mezcla. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,32 g, 18,0 mmol, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (s a, 1H), 8,24 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J=2,4 Hz, 1H), 1,43 (s a, 9H); CL-EM: método H, TR = 0,82 min, EM (IEN) m/z: 250,9 y 252,9 (M+H-Boc)⁺.
- 30
- 35

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



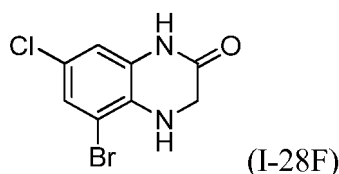
- 40 A una solución del Intermedio I-28C (6,32 g, 18,0 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (14,64 g, 44,9 mmol). Se añadió 2-bromoacetato de metilo (5,50 g, 36,0 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc y 50 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 120 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 %/hexano) para dar el compuesto del título (7,55 g, 17,8 mmol, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,92-7,81 (m, 2H), 4,58 (d, J=17,6 Hz, 1H), 3,99 (d, J=17,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); CL-EM: método H, TR = 1,23 min, EM (IEN) m/z: 366,9 y 368,9 (M+H-56)⁺.
- 45

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



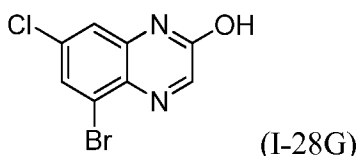
- 5 Se disolvió el Intermedio I-28D (5,6 g, 13,22 mmol) en DCM (30 ml) y se trató con TFA (10,18 ml, 132 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el disolvente se retiró y el producto en bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación. *CL-EM*: método H, TR = 1,22 min, EM (IEN) m/z: 323,0 y 324,9 (M+H)⁺.

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



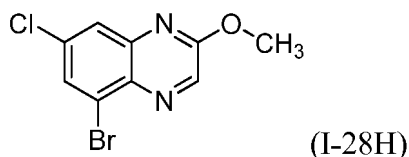
- 15 En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, Se disolvió el Intermedio I-28E (6,0 g, 18,55 mmol) en MeOH (60 ml) y se añadió HCl concentrado (4,64 ml, 55,6 mmol), seguido de SnCl₂ (14,07 g, 74,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Al día siguiente, después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron otros 2 equiv. de SnCl₂ a la mezcla de reacción. Después de 2 h a 60 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente; el precipitado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de MeOH y se secó para dar un sólido de color blanco en forma del producto deseado. El filtrado se concentró en un rotavapor y después se repartió entre 150 ml de EtOAc y 30 ml de agua. se añadió NaOH 4 M (ac.) para ajustar el pH a 12. El sólido se filtró en un lecho de celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (ac.) saturado, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar producto adicional. El material combinado dio el Intermedio I-28F (3,55 g, 13,58 mmol, rendimiento del 73,2 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 7,12 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,85-6,66 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,82 (d, J=2,0 Hz, 2H); *CL-EM*: método H, TR = 1,02 min, EM (IEN) m/z: 261,0 y 263,0 (M+H)⁺.

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



- 30 En un matraz de fondo redondo de 1 l cargado con una barra de agitación, Se suspendió el Intermedio I-28F (3,84 g, 14,7 mmol) en MeOH (50 ml) y se añadió H₂O₂ (15,00 ml, 147 mmol, 30 % en agua), seguido de NaOH 4 N (11,01 ml, 44,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se calentó a 60 °C durante 15 minutos. El calentamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadieron otros 5 ml de H₂O₂ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en un rotavapor. La mezcla residual se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl 6 N para ajustar el valor del pH a 2-3, seguido de 200 ml de EtOAc. Después de agitar y separar, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío, dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. (2,51 g, 9,70 mmol, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,63 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,73 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J=2,0 Hz, 1H); *CL-EM*: método H, TR = 1,01 min, EM (IEN) m/z: 258,9 y 260,9 (M+H)⁺.

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



En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, Se suspendió el Intermedio I-28G (1,60 g,

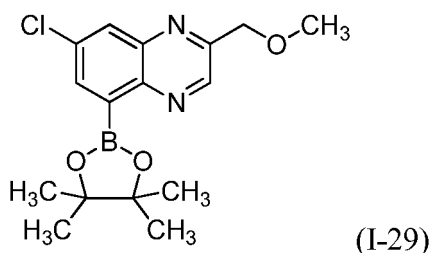
6,17 mmol) en POCl_3 (10 ml, 107 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se retiró el exceso de POCl_3 en un rotavapor y el residuo se secó al vacío durante 30 minutos para dar un sólido de color pardo. Este sólido de color pardo se suspendió en MeOH (30 ml) y se añadió K_2CO_3 anhidro (1,704 g, 12,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró en un rotavapor. El residuo se disolvió en 100 ml de EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (80 g de gel de sílice columna, EtOAc al 0-50 %/Hexano) para dar el Intermedio I-28H (1,02 g, 3,73 mmol, rendimiento del 60,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,53 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 4,12 (s, 3H); CL-EM: método J, TR = 0,96 min, EM (IEN) m/z : 273,0 y 275,0 (M+H) $^+$.

Intermedio I-28:

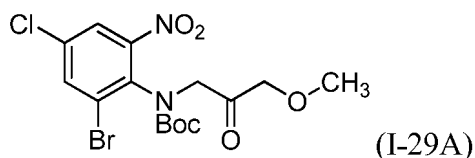
En un recipiente de microondas cargado con una barra de agitación, se mezclaron el Intermedio I-28H (330 mg, 1,207 mmol), bispinacolatodiboro (460 mg, 1,810 mmol), acetato potásico (296 mg, 3,02 mmol) con 1,4-dioxano (10 ml). Después de desgasificar burbujando N_2 durante 10 minutos, se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (49,3 mg, 0,060 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó añadiendo 40 ml de EtOAc y 30 ml de agua. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en un rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g de gel de sílice, gradiente de EtOAc al 0-100 %/Hexano en 10 minutos, EtOAc al 100 % durante 10 minutos) para dar el Intermedio I-28 en forma de un sólido de color amarillo. (293 mg, 76 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,53 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,45 (s, 12H); CL-EM: método H, TR = 1,09 min, EM (IEN) m/z : 239,1 (M+H-82) $^+$.

INTERMEDIO I-29

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

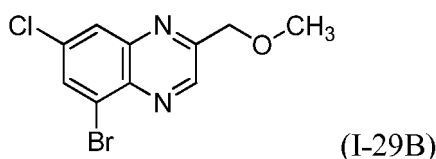


Intermedio I-29A: (2-bromo-4-cloro-6-nitrofenil)(3-metoxi-2-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo



Al Intermedio I-28C (2,0 g, 5,69 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se le añadió carbonato de cesio (3,24 g, 9,96 mmol). La solución de color pardo se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido de la adición de Intermedio I-2B (1,140 g, 6,83 mmol) en DMF (5,0 ml). La solución de color pardo se volvió de color amarillo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 80 g de gel de sílice, EtOAc del 0 % al 60 %/Hexano durante 18 min) para producir el Intermedio I-29A (2,01 g, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,95-7,80 (m, 2H), 4,65 (d, $J=18,3$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J=18,0$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); CL-EM: método H, TR = 1,20 min, EM (IEN) m/z : 383,0 (M+H-54) $^+$.

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



Al Intermedio I-29A (2,0 g, 4,57 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (11,42 ml,

45,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La CLEM indicó una reacción limpia. El disolvente se retiró al vacío y se levó con EtOAc una vez dar el intermedio desprotegido en forma de un aceite de color amarillo. El intermedio desprotegido se disolvió en THF (40 ml). Se añadió HCl concentrado (ac.) (1,142 ml, 13,71 mmol), seguido de SnCl_2 (3,47 g, 18,28 mmol). La mezcla se agitó en un baño de aceite a 40 °C durante 4,0 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml)/agua (50 ml). La fase orgánica se neutralizó con bicarbonato sódico saturado, se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y el precipitado se retiró por filtración con una capa de Celite húmedo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 40 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de 80 g de gel de sílice) para producir el Intermedio I-29B en forma de un sólido de color pardo (0,48 g, 36,5 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,07 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,56 (s, 3H); *CL-EM*: método J, TR = 1,20 min, EM (IEN) *m/z*: 287,1, 289,0 (M+H) $^+$.

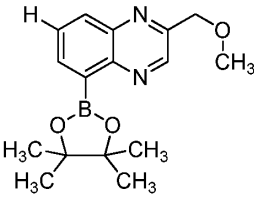
Intermedio 1-29:

En un recipiente de microondas cargado con una barra de agitación, Se mezclaron el Intermedio I-29B (475 mg, 1,652 mmol), bispinacolatodiboro (629 mg, 2,478 mmol) y acetato potásico (405 mg, 4,13 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (10 ml). Después de desgasificar burbujeando N_2 durante 10 minutos, se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (67,5 mg, 0,083 mmol). El vial se cerró herméticamente y se irradió en el microondas a 120 °C durante 60 minutos. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 24 g de gel de sílice, EtOAc al 0-100 %/Hexano) para dar el Intermedio 1-29 (432 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,07 (s, 1H), 8,12 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,24 (s, 12H); *CL-EM*: método J, TR = 1,20 min, EM (IEN) *m/z*: 253,0 (M+H-82) $^+$.

Se sintetizaron el Intermedio 1-30 al Intermedio 1-34 siguiendo los procedimientos generales descritos en el Intermedio 1-29.

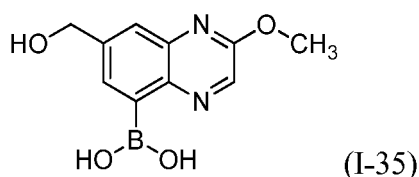
Intermedio	Estructura	CLEM [M+H] $^+$ <i>m/z</i>	CLEM TR (Min)/Método
I-30		237,1*	1,00/H
I-31		287,2*	0,61/J
I-32		303,2*	0,73/J
I-33		277,1*	0,92/J

(continuación)

Intermedio	Estructura	CLEM [M+H] ⁺ m/z	CLEM TR (Min)/Método
I-34		219,1*	0,86/H
* (M+H) de ácido borónico			

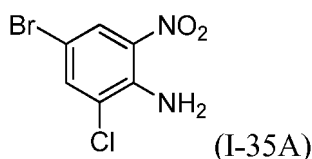
INTERMEDIO 1-35

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



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

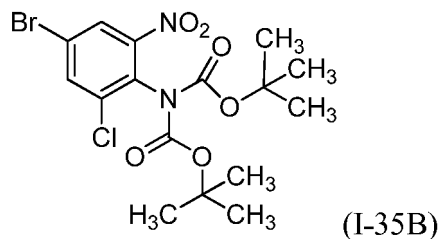
10



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

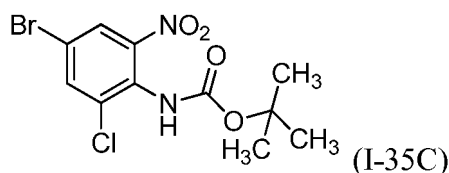
15

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



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

25

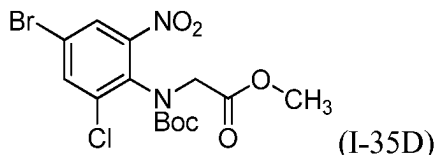
Intermedio I-35C: (4-bromo-2-cloro-6-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo

30

El Intermedio I-35C (5,2 g, 14,8 mmol, 98 %) se preparó como un sólido ceroso de color pardo a partir del Intermedio

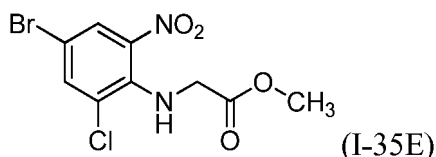
I-35B (6,8 g, 15,0 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28C. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,00 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,92 (s a, H), 1,50 (s, 9H).

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



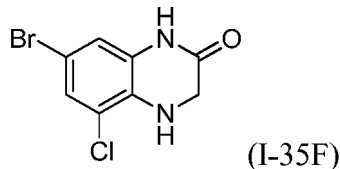
Se preparó el Intermedio I-35D (5,4 g, 12,8 mmol, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo a partir del Intermedio I-35C (5,2 g, 14,8 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28D. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,99 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 4,49 (d, $J=17,4$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

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



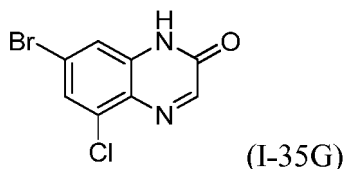
Se preparó el Intermedio I-35E (4,15 g, 12,8 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color pardo a partir del Intermedio I-35D (5,44 g, 12,8 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28E. *CL-EM*: método H, TR = 1,0 min, EM (IEN) m/z : 323,1 y 325,0 ($M+H$) $^+$.

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



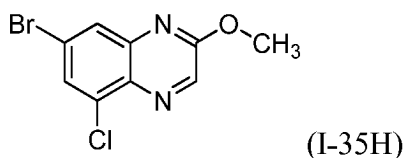
El Intermedio I-35F (3,02 g, 11,55 mmol, 73 %) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Intermedio I-35E (5,1 g, 15,8 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28F. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 7,10 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=2,2$ Hz, 1H),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

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



El Intermedio I-35G (3,40 g, 13,10 mmol, 70 %) se preparó en forma de un sólido de color blanquecino a partir del Intermedio I-35F (4,85 g, 18,5 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28G. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=2,2$ Hz, 1H); *CL-EM*: método H, TR = 1,08 min, EM (IEN) m/z : 259,1 y 261,1 ($M+H$) $^+$.

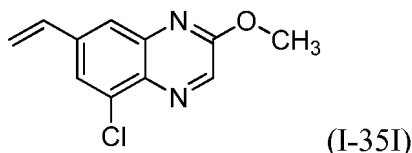
Intermedio I-35H: 7-bromo-5-cloro-2-metoxiquinoxalina



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

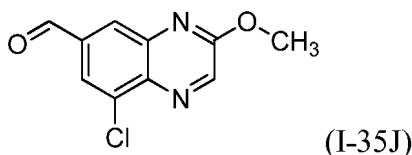
5

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



- 10 A un vial cargado con una barra de agitación se le añadieron el Intermedio I-35H (0,7 g, 2,56 mmol), viniltrifluoroborato potásico (0,377 g, 2,82 mmol), carbonato de cesio (1,668 g, 5,12 mmol), (s)-2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftaleno (0,159 g, 0,256 mmol) y diacetoxipaladio (0,029 g, 0,128 mmol). Después de aplicarse vacío y rellenarse con N_2 tres veces, se añadió DMF (10 ml) y se burbujeó N_2 a través de la solución durante 10 minutos. El recipiente se cerró herméticamente, se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se calentó a 80 °C durante 3 h.
- 15 Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 60 ml de EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/Hexano en 12 minutos, EtOAc al 50-100 %/Hexano en 6 minutos, columna de gel de sílice de 40 g) para dar el compuesto del título (470 mg, 2,130 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,51 (s, 1H), 7,79 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J=17,5, 10,9$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J=17,4$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,12 (s, 3H); *CL-EM*: método H, TR = 1,02 min, EM (IEN) m/z : 221,1.
- 20

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

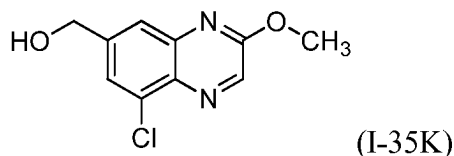


25

- En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, se disolvió el Intermedio I-35I (470 mg, 2,130 mmol) en THF (20 ml)/agua (6 ml), y se trató con peryodato sódico (1367 mg, 6,39 mmol) y tetraóxido de osmio (0,271 ml, 0,043 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después la mezcla de reacción se diluyó añadiendo 40 ml de EtOAc y 20 ml de agua. La fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (3X) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró en un rotavapor para dar el compuesto del título (457 mg, 2,053 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 10,17 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,27 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,17 (s, 3H); *CL-EM*: método H, TR = 0,88 min, EM (IEN) m/z : 223,2.
- 30

35

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



- 40 En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, El Intermedio I-35J (421 mg, 1,89 mmol) se disolvió en tolueno (10 ml) y se mezcló con triacetoxiborohidruro sódico (882 mg, 4,16 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró en un rotavapor. El residuo se disolvió en 30 ml de EtOAc y 20 ml de agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en un rotavapor para dar el compuesto del título (0,415 g, 1,847 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,55 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,70 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 1,94 (s a, 1H); *CL-EM*: método H, TR = 0,75 min, EM (IEN) m/z : 225,2.
- 45

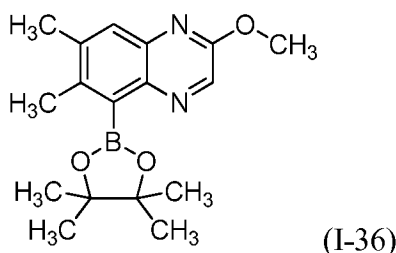
Intermedio I-35:

- 50 Se cargó un tubo de microondas con $Pd_2(dba)_3$ (48,9 mg, 0,053 mmol), X-Phos (102 mg, 0,214 mmol), bispinacolatodiboro (814 mg, 3,21 mmol) y acetato potásico (315 mg, 3,21 mmol). El tubo se tapó y después se evacuó y se volvió a llenar tres veces con argón. Se añadió el Intermedio I-35K (240 mg, 1,068 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml)

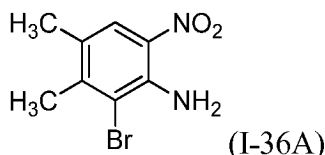
mediante una jeringa, seguido de aclarado de la mezcla de reacción con N₂ durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de gel de sílice, EtOAc al 0-100 %, después MeOH al 0-10 % MeOH/DCM) para dar el Intermedio 1-35 (121 mg, 0,517 mmol, rendimiento del 48,4 %) en forma de un sólido de color gris. *CL-EM*: método H, TR = 0,75 min, EM (IEN) *m/z*: 235,2.

INTERMEDIO 1-36

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

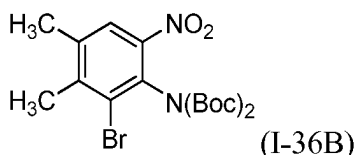


Intermedio I-36A: 2-bromo-3,4-dimetil-6-nitroanilina

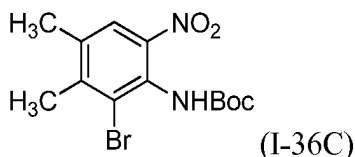


A partir de 4,5-dimetil-2-nitroanilina (5,76 g, 34,7 mmol) disponible comercialmente, se preparó el Intermedio I-36A en forma de un sólido de color amarillo (7,78 g, 31,7 g, 114 %) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,11 (s a, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); *CL-EM*: método H, TR = 1,22 min, EM (IEN) *m/z*: 245,1 y 247,0 (M+H)⁺.

Intermedio I-36B: t-butilo

N-(2-bromo-3,4-dimetil-6-nitrofenil)-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato

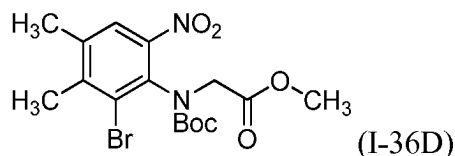
El Intermedio I-36B (9,2 g, 19,2 mmol, 65,1 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del Intermedio I-36A (7,78 g, 20,66 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28B. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,83 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,41 (s, 18H); *CL-EM*: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

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

El Intermedio I-36C (6,6 g, 19,1 mmol, 93 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del Intermedio I-36B (9,2 g, 1,30 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (s a, 1H), 7,80 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,50-1,22 (m, 9H); *CL-EM*: método J, TR = 0,88 min, EM (IEN) *m/z*: 245,0 y 247,0 (M+H-100)⁺.

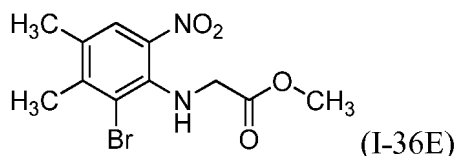
Intermedio I-36D: metilo

2-((2-bromo-3,4-dimetil-6-nitrofenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)acetato



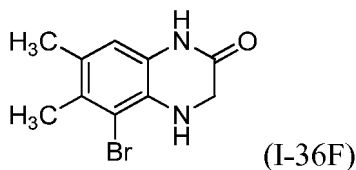
5 El Intermedio I-36D (3,21 g, 7,69 mmol, 87 %) se preparó en forma de un aceite de color naranja a partir del Intermedio I-36C (3,05 g, 8,84 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28D. CL-EM: método H, TR = 1,27 min, EM (IEN) m/z: 317,0 y 319,1 (M+H-100)⁺.

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



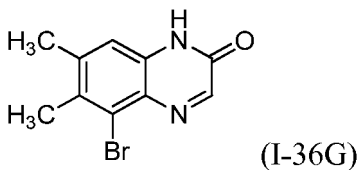
10 El Intermedio I-36E (2,43 g, 7,67 mmol, 100 %) se preparó en forma de un sólido de color pardo del Intermedio I-36D (3,2 g, 7,67 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28E. CL-EM: método H, TR = 1,22 min, EM (IEN) m/z: 317,0 y 319,0 (M+H)⁺.

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



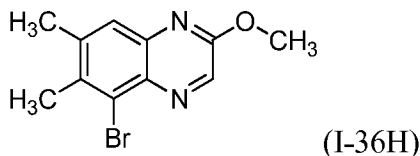
20 El Intermedio I-36F (1,69 g, 6,62 mmol, 86 %) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Intermedio I-36E (2,43 g, 7,67 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28F. CL-EM; método H, TR = 1,04 min, EM (IEN) m/z: 255,1 y 257,0 (M+H)⁺.

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



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

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



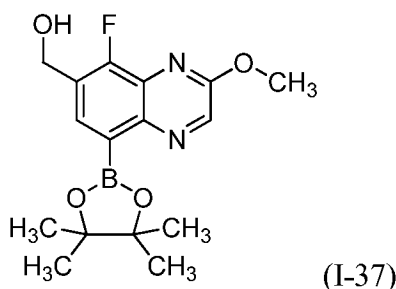
35 El Intermedio I-36H (0,79 g, 2,97 mmol, 67,2 %) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir del Intermedio I-36G (1,12 g, 4,43 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28H. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,48 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,53 (s, 3H); CL-EM; método H, TR = 1,19 min, EM (IEN) m/z: 267,0 y 268,8 (M+H)⁺.

40 Intermedio I-36

El Intermedio 1-36 (0,50 g, 2,14 mmol, 72,5 %) se preparó en forma de un sólido de color pardo a partir del Intermedio I-36H (0,79 g, 2,96 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28I. CL-EM: método H, TR = 0,96 min, EM (IEN) m/z: 232,9 (M+H- 82)⁺.

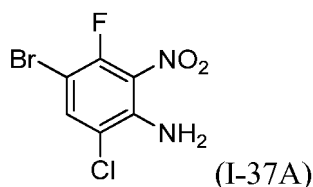
5 INTERMEDIO 1-37

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



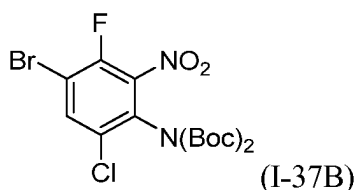
10

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



- 15 Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina (1,0 g, 4,26 mmol), NCS (0,710 g, 5,32 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó añadiendo 40 ml de DCM y 30 ml de agua. Después de agitar y separar, la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml x2). Después, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron en un rotavapor, se secaron en una bomba de alto vacío para dar 4-bromo-6-cloro-3-fluoro-2-nitroanilina (1,22 g, 4,53 mmol, rendimiento del 106 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,64 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,02 (s a, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -109,56 (s, 1F).
- 20

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

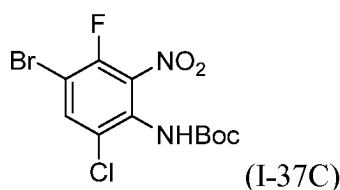


25

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

30

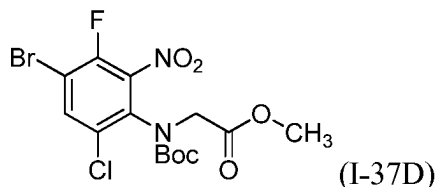
35 Intermedio I-37C: (4-bromo-6-cloro-3-fluoro-2-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo



El Intermedio I-37C (0,85 g, 2,3 mmol, 95 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del Intermedio

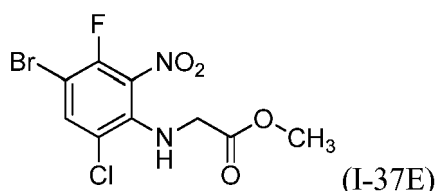
I-37B (9,2 g, 1,30 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28C. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,82 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 6,61 (s a, 1H), 1,50 (s, 9H); RMN ^{19}F (376 MHz, cloroformo-d) δ -112,58 (s a, 1F).

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



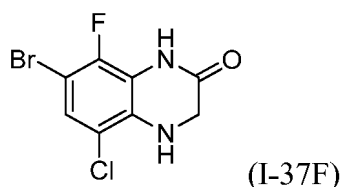
Se preparó el Intermedio I-37D (0,68 g, 1,55 mmol, 68 %) en forma de un aceite incoloro a partir del Intermedio I-37C (0,85 g, 2,30 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28D. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,85 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J=17,4$ Hz, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H),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

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



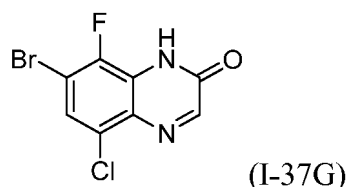
Se preparó el Intermedio I-37E (0,53 g, 1,55 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color pardo a partir del Intermedio I-37D (0,68 g, 1,55 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28E. CL-EM: método H, TR = 1,01 min, EM (IEN) m/z : 341,1 y 343,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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



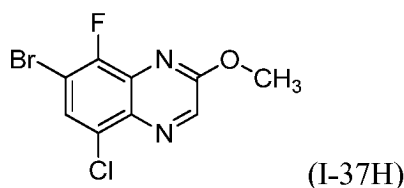
Se preparó el Intermedio I-37F (0,34 g, 1,22 mmol, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo a partir del Intermedio I-37E (0,53 g, 1,55 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28F. RMN ^1H (400 MHz, acetona) δ 9,51 (s a, 1H), 7,17 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 5,72 (s a, 1H), 4,05-3,97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

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



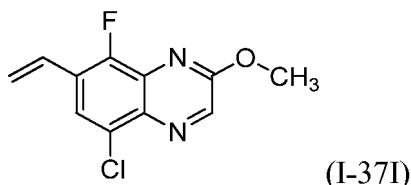
El Intermedio I-37G (0,31 g, 1,10 mmol, 90 %) se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del Intermedio I-37F (0,34 g, 1,22 mmol) mediante el mismo procedimiento como el Intermedio I-28G. CL-EM: método H, TR = 0,77 min, EM (IEN) m/z : 277,0 y 279,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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



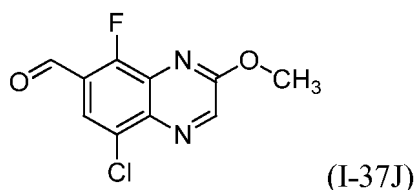
Se trató el Intermedio I-37G (306 mg, 1,103 mmol) con POCl_3 (3 ml, 32,2 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se retiró el POCl_3 extra en un rotavapor y el residuo se secó sobre HVAC durante 1 hora. Después, se disolvió en MeOH anhidro (10 ml) y se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

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



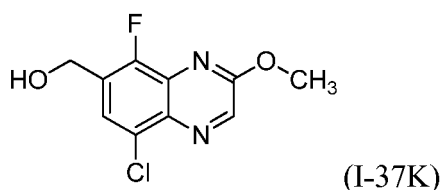
Se añadió un vial cargado con una barra de agitación al Intermedio I-37H (83 mg, 0,285 mmol), trifluoro(vinil)borato potásico (36,2 mg, 0,270 mmol), carbonato de cesio (186 mg, 0,569 mmol), (s)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (35,5 mg, 0,057 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,39 mg, 0,028 mmol). Después de aplicarse vacío y rellenarse con N_2 tres veces, se añadió DMF (1,0 ml) y la mezcla se desgasificó con burbujeo N_2 durante 10 minutos. El vial se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó añadiendo 20 ml de EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se retiró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 24 g gel de sílice, gradiente de EtOAc del 0-100 %/Hexano en 10 minutos). El disolvente se retiró para proporcionar el Intermedio I-37I (43 mg, 0,180 mmol, rendimiento del 63,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.; CL-EM: método H, TR = 1,05 min, EM (IEN) m/z: 239,0 (M+H) $^+$.

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



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

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



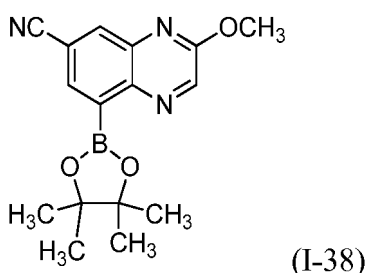
Se disolvió el Intermedio I-37J (32 mg, 0,133 mmol) en tolueno (1 ml) y se mezcló con triacetoxi-borohidruro sódico (62,0 mg, 0,293 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró en un rotavapor. El residuo se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

Intermedio 1-37:

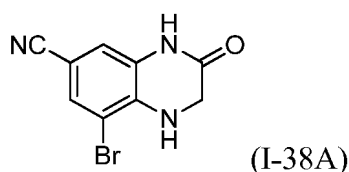
En un tubo de microondas se cargó con Pd₂(dba)₃ (4,91 mg, 5,36 μmol), XPhos (10,22 mg, 0,021 mmol), bispinacolatodiboro (82 mg, 0,321 mmol) y acetato potásico (31,5 mg, 0,321 mmol). El tubo de microondas se tapó, se evacuó y se volvió a llenar con argón (esta secuencia se llevó a cabo dos veces). Se añadió el Intermedio I-37J (26 mg, 0,107 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) mediante una jeringa, seguido de aclarado de la mezcla de reacción con N₂ durante 10 minutos. El tubo de microondas se selló y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se retiró. El Intermedio 1-37 se usó sin purificación en la siguiente etapa. CL-EM: método H, TR = 0,65 min, EM (IEN) m/z: 253,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1-38

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

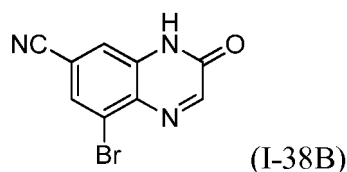


Intermedio I-38A: 8-bromo-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-6-carbonitrilo



El Intermedio 1-38A se sintetizó a partir del 4-amino-3-nitrobenzonitrilo a través de la ruta descrita en el Intermedio 1-28. CL-EM; método I, TR = 0,94 min, EM (IEN) m/z: 252,0 y 253,9 (M+H)⁺.

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



En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación, Se suspendió el Intermedio I-38A (394 mg, 1,563 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió dióxido de manganeso (1359 mg, 15,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La CLEM mostró que quedaba material de partida. Se añadieron otros

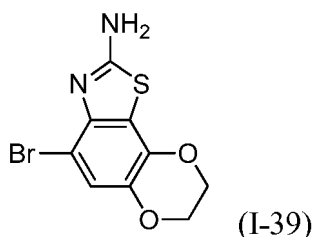
10 equiv. de dióxido de manganeso (1359 mg, 15,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el sólido se filtró y el disolvente se retiró en un rotavapor y se secó en un HVAC para dar el compuesto del título (100 mg, 0,400 mmol, rendimiento del 25,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H); *CL-EM*; método A, TR = 2,42 min, EM (IEN) m/z : 248,0 y 250,0 ($M+H$) $^+$.

Intermedio 1-38:

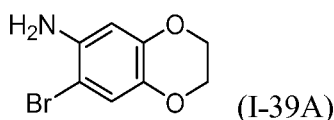
Se sintetizó el Intermedio 1-38 en dos etapas a partir del Intermedio I-38B a través de la ruta descrita en el Intermedio 1-28. *CL-EM*; método A, TR = 0,97 min, EM (IEN) m/z : 230,1 ($M+H$) $^+$ de ácido borónico.

INTERMEDIO 1-39

4-bromo-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-2-amina



Intermedio I-39A: 7-bromo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-amina



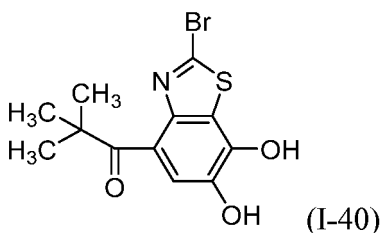
Se disolvió 6-bromo-7-nitro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina (0,9 g, 3,46 mmol) en MeOH (23,6 ml) y THF (2,96 ml). Se añadieron cloruro de amonio (3,70 g, 69,2 mmol) y polvo de cinc (2,26 g, 34,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc/ Na_2CO_3 saturado y se dejó agitar vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para retirar los precipitados. La capa orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio I-39A (594 mg, 2,58 mmol, 75 % en forma de un sólido de color naranja: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 6,95 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 2H); *CL-EM*; método H, TR = 0,66 min, EM (IEN) m/z : 230/232 ($M+H$) $^+$

Intermedio 1-39:

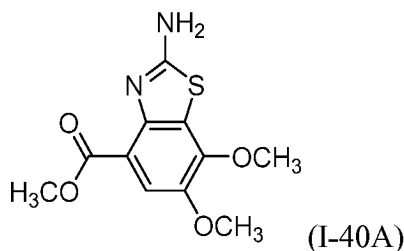
Se disolvió el Intermedio I-39A (0,594 g, 2,58 mmol) en MeCN (12,9 ml). Se añadió tiocianato de amonio (0,295 g, 3,87 mmol), seguido de tribromuro de benciltrimetilamonio (1,01 g, 2,58 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado y el sólido recogido por filtración con succión y se lavó con agua. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, gradiente de 19 minutos gradiente de EtOAc del 0 al 100 % en DCM) para dar el Intermedio 1-39 (195 mg, 0,679 mmol, 26 %) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,08 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,38-4,33 (m, 2H), 4,30-4,25 (m, 2H); *CL-EM*; método H, TR = 0,75 min, EM (IEN) m/z : 287/289 ($M+H$) $^+$

INTERMEDIO 1-40

1-(2-bromo-6,7-dihidroxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

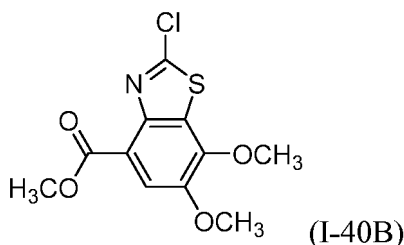


Intermedio I-40A: 2-amino-6,7-dimetoxibenzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo



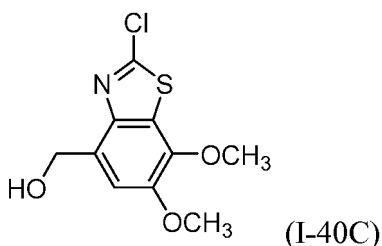
- 5 Se disolvió 2-amino-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (5 g, 23,7 mmol) en MeCN (47,3 ml). Se añadió tiocianato de amonio (2,70 g, 35,5 mmol), seguido de tribromuro de benciltrimetilamonio (9,23 g, 23,7 mmol). Después de agitar 4 días, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado. El precipitado sólido se recogió por filtración con succión y se lavó con agua para dar el Intermedio I-40A (4,59 g, 17,1 mmol, 72 %) en forma de un sólido de color naranja: RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,57 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 0,66 min, EM (IEN) m/z: 269,0 (M+H)⁺
- 10

Intermedio I-40B: 2-cloro-6,7-dimetoxibenzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo



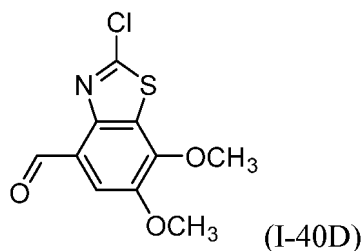
- 15 Se disolvieron cloruro de cobre (II) (3,22 g, 24 mmol) y nitrito de t-butilo (3,05 ml, 25,7 mmol) en MeCN (68,4 ml) y se dejó agitar 10 minutos. Se añadió el Intermedio I-40A (4,59 g, 17,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por
- 20 cromatografía en columna (ISCO, columna de 120 g de gel de sílice, gradiente de 32 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio I-40B (2,88 g, 10 mmol, 58 %) en forma de un sólido de color rosa claro: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,82 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,01 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 0,99 min, EM (IEN) m/z: 288,1 (M+H)⁺

- 25 Intermedio I-40C: (2-cloro-6,7-dimetoxibenzo[d]tiazol-4-il)metanol



- 30 Se disolvió el Intermedio I-40B (2,88 g, 10,01 mmol) en tolueno (66,7 ml) y THF (33,4 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió DIBAL-H (1 M en tolueno, 22 ml, 22 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la reacción se interrumpió con sal de Rochelle saturada. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-40C (2,5 g, 9,63 mmol, 96 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,16 (s, 1H), 5,06 (d, J=6,4 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 0,90 min, EM (IEN) m/z: 260,0 (M+H)⁺
- 35

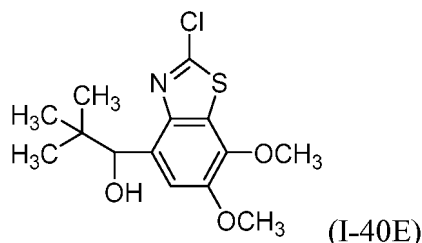
Intermedio I-40D: 2-cloro-6,7-dimetoxibenzo[d]tiazol-4-carbaldehído



Se disolvió el Intermedio I-40C (2,5 g, 9,63 mmol) en CHCl_3 (64,2 ml). Se añadió dióxido de manganeso (5,02 g, 57,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de 2 días, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-40D (2,28 g, 8,84 mmol, 92 %) en forma de un sólido de color naranja: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,78 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,02 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 0,99 min, EM (IEN) m/z : 257,9 (M+H)⁺

Intermedio I-40E:

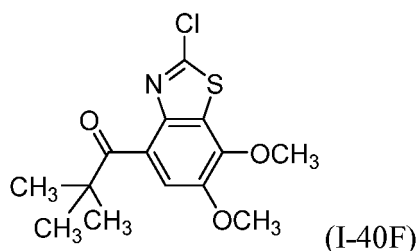
1-(2-cloro-6,7-dimetoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



Se disolvió el Intermedio I-40D (0,5 g, 1,940 mmol) en THF (9,70 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió cloruro de *terc*-butilmagnesio (1 M en THF, 5,82 ml, 5,82 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos). El aislado se volvió a purificar por cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 a 40 % en DCM) para dar el Intermedio I-40E (263 mg, 0,836 mmol, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,07 (s, 1H), 4,92 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,66 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 0,99 (s, 9H); CL-EM: método H, TR = 1,13 min, EM (IEN) m/z : 316,0 (M+H)⁺

Intermedio I-40F:

1-(2-cloro-6,7-dimetoxibenzo[d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona



Se disolvió el Intermedio I-40E (240 mg, 0,76 mmol) en tolueno (7,6 ml). Se añadió dióxido de manganeso (396 mg, 4,56 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de calentarse durante una noche, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-40F (216 mg, 0,687 mmol, 90 %) en forma de un aceite transparente: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,97 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 1,34 (s, 9H); CL-EM: método H, TR = 1,21 min, EM (IEN) m/z : 314,0 (M+H)⁺

Intermedio 1-40:

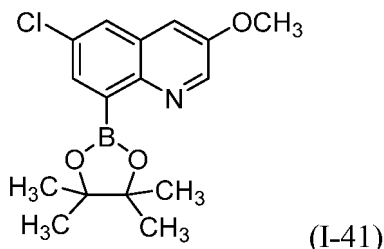
Se disolvieron el Intermedio I-40F (215 mg, 0,685 mmol) y tribromuro de boro (1 M en THF, 2,06 ml, 2,06 mmol) en DCM (6,85 ml). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el Intermedio 1-40 (225 mg, 0,683 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H

(400 MHz, METANOL- d_4) δ 6,92 (s, 1H), 1,27 (s, 9H); *CL-EM*: método H, TR = 0,94 min, EM (IEN) m/z : 330/332 ($M+H$)⁺.

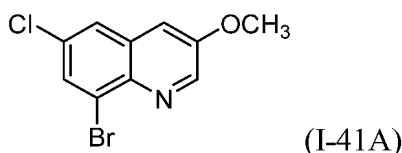
INTERMEDIO 1-41

5

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



10 Intermedio I-41A: 8-bromo-6-cloro-3-metoxiquinolina



15 Se disolvieron el Intermedio 1-43 (2 g, 6,78 mmol), carbonato potásico (2,81 g, 20,3 mmol) y yoduro de metilo (0,848 ml, 13,6 mmol) en acetona (67,8 ml) y se calentaron a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-41A (2,04 g, 7,48 mmol) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,76 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H); *CL-EM*: método H, TR = 1,07 min, EM (IEN) m/z : 272/274 ($M+H$)⁺

20

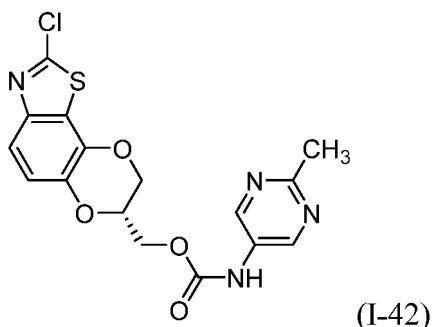
Intermedio 1-41:

25 Se almacenaron el Intermedio I-41A (1 g, 3,67 mmol), bispinacolatodiboro (1,86 g, 7,34 mmol), acetato potásico (0,900 g, 9,17 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,240 g, 0,294 mmol) en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (18,4 ml) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeándose con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 80 g de gel de sílice, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en DCM, seguido de MeOH del 0 al 20 % en DCM) para dar el Intermedio 1-41 (368 mg, 1,15 mmol, 31,4 %) en forma de un sólido de color pardo: *CL-EM*: método H, TR = 0,81 min, EM (IEN) m/z : 237,9 (masa observada del ácido borónico, $M+H$)⁺.

30

INTERMEDIO 1-42

35 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

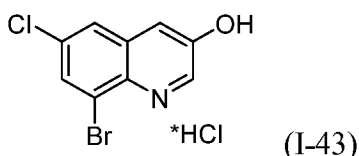


40 Se disolvió el Intermedio 287D (0,292 g, 1,133 mmol) en THF (22,7 ml). Después, se añadió una solución de fosgeno (15 % en tolueno, 8,64 ml, 11,33 mmol). Después de 2 días, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se almacenó en un HIVAC durante 3 horas. La mezcla de reacción se disolvió en THF (22,7 ml). Se añadieron 2-metilpirimidin-5-amina (0,148 g, 1,36 mmol) y piridina (0,916 ml, 11,3 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de

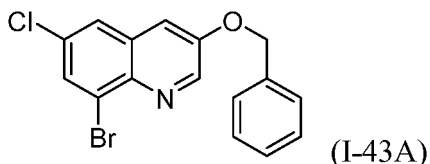
reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 1-42 (260 mg, 0,66 mmol, 58 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,75 (s a, 2H), 7,49 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,71 (s a, 1H), 4,58-4,45 (m, 4H), 4,24 (dd, J=11,3, 6,7 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 0,97 min, EM (IEN) m/z: 393,1 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1-43

8-bromo-6-cloroquinolin-3-ol, HCl



Intermedio I-43A: 3-(benciloxi)-8-bromo-6-cloroquinolina



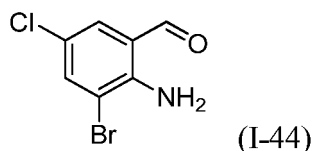
Se disolvieron el Intermedio 1-44 (5 g, 21,32 mmol), 2-(benciloxi)acetaldehído (3,20 g, 21,3 mmol) y una solución de metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 46,9 ml, 23,5 mmol) en MeOH (42,6 ml) y se calentaron a reflujo. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl saturado, se concentró parcialmente al vacío y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 330 g de gel de sílice, gradiente de 30 minutos de EtOAc del 0 al 17 % en hexanos) para dar el Intermedio I-43A (4,97 g, 14,3 mmol, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,85 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,37 (d, J=2,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H); CL-EM: método H, TR = 1,46 min, EM (IEN) m/z: 348/350 (M+H)⁺.

Intermedio 1-43:

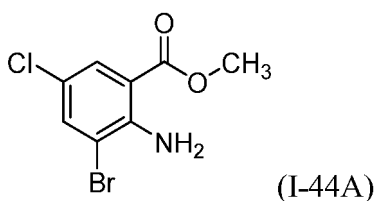
Se disolvieron el Intermedio I-43A (4,87 g, 14 mmol) y pentametilbenceno (14,5 g, 98 mmol) en DCM (279 ml) y se enfriaron a -78 °C. Después, se añadió tricloruro de boro (1 M en heptano, 36,3 ml, 36,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos y HCl 1 N y se dejó agitar durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración con succión, aclarando con agua y hexanos para dar el Intermedio 1-43 (3,39 g, 11,5 mmol, 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,59 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J=2,6 Hz, 1H); CL-EM: método H, TR = 0,92 min, EM (IEN) m/z: 258/260 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 1-44

2-amino-3-bromo-5-clorobenzaldehído

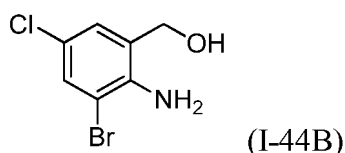


Intermedio I-44A: 2-amino-3-bromo-5-clorobenzoato de metilo



Se disolvieron 2-amino-5-clorobenzoato de metilo (18,1 g, 97 mmol) y NBS (17,3 g, 97 mmol) en AcOH (195 ml) y se calentó a 120 °C. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Después, la reacción se interrumpió con agitación vigorosa con NaHCO₃ saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-44A (25,7 g, 97 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,87 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,36 (s a, 2H), 3,92 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 1,20 min, EM (IEN) m/z: 264/266 (M+H)⁺.

Intermedio I-44B: (2-amino-3-bromo-5-clorofenil)metanol



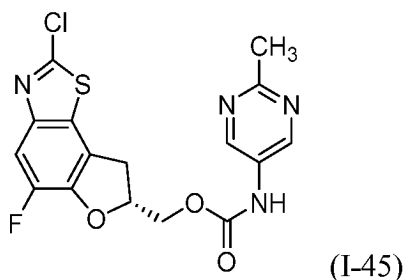
Se disolvió el Intermedio I-44A (25,7 g, 97 mmol) en THF (324 ml). Se añadió borohidruro de litio (4,23 g, 194 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante 30 minutos. No se disolvió todo el borohidruro de litio, por lo que se añadió HCl concentrado cuidadosamente para acelerar el proceso de inactivación. Después, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el Intermedio I-44B (23,9 g, 101 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,43 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,72 (s a, 2H), 4,68 (d, J=5,9 Hz, 2H), 1,63 (t, J=5,8 Hz, 1H); CL-EM: método H, TR = 1,11 min, EM (IEN) m/z: 236/238 (M+H)⁺.

Intermedio 1-44:

Se disolvió el Intermedio I-44B (23,9 g, 101 mmol) en CHCl₃ (674 ml). Se añadió dióxido de manganeso (17,6 g, 202 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de calentarse durante 2 días, se añadió más dióxido de manganeso (17,6 g, 202 mmol) y se continuó calentando. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el Intermedio 1-44 (22 g, 94 mmol, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,79 (s, 1H), 7,64 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,70 (s a, 2H); CL-EM: método H, TR = 1,27 min, compuesto no ionizado.

INTERMEDIO 1-45

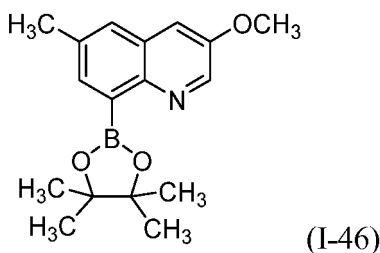
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-cloro-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Se disolvió el Intermedio 145D (0,2 g, 0,658 mmol) en THF (13,15 ml). Después, se añadió una solución de fosgeno (15 % en tolueno, 5,01 ml, 6,58 mmol). Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se almacenó en un HIVAC durante 3 horas. La mezcla de reacción se disolvió en THF (13,2 ml). Después, se añadieron 2-metilpirimidin-5-amina (0,086 g, 0,789 mmol) y piridina (0,532 ml, 6,58 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 1-45 (213 mg, 0,541 mmol, 82 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,74 (s a, 2H), 7,57 (d, J=10,3 Hz, 1H), 6,70 (s a, 1H), 5,38-5,31 (m, 1H), 4,57 (dd, J=12,1, 3,1 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=12,0, 6,3 Hz, 1H), 3,52 (dd, J=15,7, 9,8 Hz, 1H), 3,21 (dd, J=16,0, 7,2 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 0,96 min, EM (IEN) m/z: 395,0 (M+H)⁺.

INTERMEDIO I-46

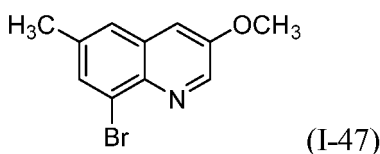
3-metoxi-6-metil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina



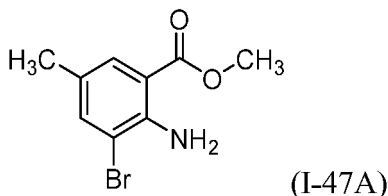
Se almacenaron el Intermedio 1-47 (183 mg, 0,726 mmol), bispinacolatodiboro (369 mg, 1,45 mmol), acetato potásico (178 mg, 1,82 mmol) y un aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (47,4 mg, 0,058 mmol) en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (7,26 ml) y se desgasificó durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró la vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 24 g de gel de sílice, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en DCM, después MeOH del 0 al 20 % en DCM) para dar el Intermedio 1-46 (108 mg, 0,36 mmol, 50 %) en forma de un sólido de color pardo: *CL-EM*: método H, TR = 0,80 min, EM (IEN) *m/z*: 218,0 (ácido borónico observado, $\text{M}+\text{H}$)⁺.

INTERMEDIO 1-47

8-bromo-3-metoxi-6-metilquinolina

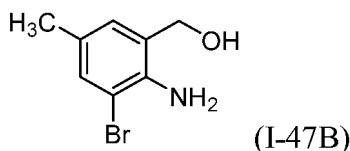


Intermedio I-47A: 2-amino-3-bromo-5-metilbenzoato de metilo



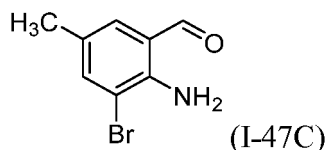
Se disolvió ácido 2-amino-3-bromo-5-metilbenzoico (3,8 g, 16,5 mmol) en MeOH (33,0 ml). Se añadió cuidadosamente gota a gota cloruro de tionilo (3,62 ml, 49,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C. Después de agitar durante 8 días, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-47A (3,38 g, 13,9 mmol, 84 %) en forma de un aceite de color naranja: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,66 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,14 (s a, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); *CL-EM*: método H, TR = 1,18 min, EM (IEN) *m/z*: 244/246 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio I-47B: (2-amino-3-bromo-5-metilfenil)metanol



Se disolvió el Intermedio I-47A (3,38 g, 13,8 mmol) en THF (46,2 ml). Se añadió borohidruro de litio (0,603 g, 27,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante 30 minutos. No se disolvió todo el borohidruro de litio, por lo que se añadió HCl concentrado cuidadosamente para acelerar el proceso de inactivación. Después, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el Intermedio I-47B (2,85 g, 13,2 mmol, 95 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,23 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,53 (s a, 2H), 2,22 (s, 3H); *CL-EM*: método H, TR = 1,00 min, EM (IEN) *m/z*: 216/218 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

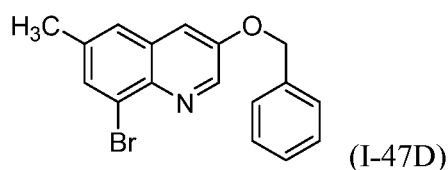
Intermedio I-47C: 2-amino-3-bromo-5-metilbenzaldehído



- 5 Se disolvió el Intermedio I-47B (2,85 g, 13,2 mmol) en CHCl_3 (88 ml). Se añadió dióxido de manganeso (6,88 g, 79 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de calentarse durante una noche, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-47C (2,72 g, 12,7 mmol, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9,78 (s, 1H), 7,47 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,49 (s a, 2H), 2,28 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 1,26 min, EM (IEN) m/z : 214/216 ($M+H$) $^+$.

10

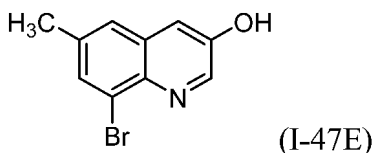
Intermedio I-47D: 3-(benciloxi)-8-bromo-6-metilquinolina



- 15 Se disolvieron el Intermedio I-47C (2,72 g, 12,7 mmol), 2-(benciloxi)acetaldehído (1,91 g, 12,7 mmol) y metóxido sódico (0,5 M en MeOH, 28,0 ml, 13,98 mmol) en MeOH (50,8 ml) y se calentaron a reflujo. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado, se concentró parcialmente al vacío y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice de 220 g, gradiente de 41 minutos de EtOAc del 0 al 40 % en hexanos) para dar el Intermedio I-47D (1,86 g, 5,67 mmol, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,79 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,39-7,33 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 1,22 min, EM (IEN) m/z : 328/330 ($M+H$) $^+$.

20

- 25 Intermedio I-47E: 8-bromo-6-metilquinolin-3-ol



- 30 Se disolvieron el Intermedio I-47D (1,86 g, 5,67 mmol) y pentametilbenceno (5,88 g, 39,7 mmol) en DCM (113 ml) y se enfriaron a -78 °C. Se añadió tricloruro de boro (1 M en heptano, 14,7 ml, 14,7 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos y HCl 1 N y se dejó agitar durante 1 hora. La capa acuosa todavía contenía producto por CLEM. La capa acuosa se neutralizó con NaOH hasta aproximadamente pH 7 y se formaron cantidades copiosas de precipitado. El precipitado se recogió por filtración con succión para dar el Intermedio I-47E (829 mg, 3,48 mmol, 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,50 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 0,82 min, EM (IEN) m/z : 238/240 ($M+H$) $^+$.

35

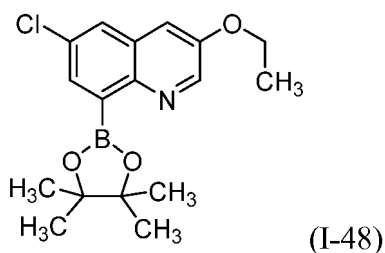
Intermedio 1-47:

- 40 Intermedio I-47E (200 mg, 0,728 mmol), Se disolvieron K_2CO_3 (302 mg, 2,18 mmol) y yoduro de metilo (91 μl , 1,46 mmol) en acetona (7,29 ml) y se calentaron a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 1-47 (207 mg, 0,82 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,71 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 1,06 min, EM (IEN) m/z : 252/254 ($M+H$) $^+$.

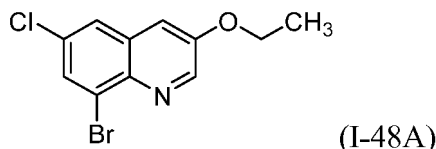
45

INTERMEDIO 1-48

- 50 6-cloro-3-etoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina



Intermedio I-48A: 8-bromo-6-cloro-3-etoxiquinolina



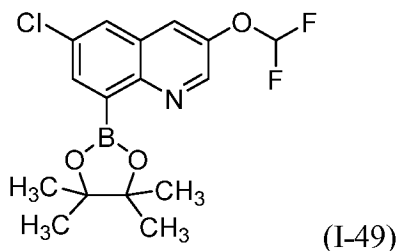
Se disolvieron el Intermedio 1-43 (300 mg, 1,02 mmol), K_2CO_3 (422 mg, 3,05 mmol), y yodoetano (163 μ l, 2,03 mmol) en acetona (10 ml) y se calentó a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-48A (319 mg, 1,11 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,74 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,17 (c, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,52 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); CL-EM: método H, TR = 1,22 min, EM (IEN) m/z : 286/288 (M+H) $^+$.

Intermedio 1-48:

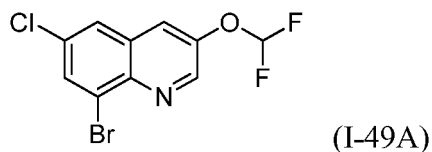
Se almacenaron el Intermedio I-48A (319 mg, 1,11 mmol), bispinacolatodiboro (565 mg, 2,23 mmol), acetato potásico (273 mg, 2,78 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (72,7 mg, 0,089 mmol) en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (5,67 ml) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 80 g de gel de sílice, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en DCM, seguido de MeOH del 0 al 20 % en DCM) para dar el Intermedio 1-48 (114 mg, 0,343 mmol, 31 %) en forma de un sólido de color pardo: CL-EM: método H, TR = 0,88 min, EM (IEN) m/z : 251,9 (masa observada del ácido borónico, M+H) $^+$.

INTERMEDIO 1-49

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



Intermedio I-49A: 8-bromo-6-cloro-3-(difluorometoxi)quinolina



Se suspendieron el Intermedio 1-43 (0,5 g, 1,7 mmol) y K_2CO_3 (1,17 g, 8,48 mmol) en DMF (17 ml) y se calentaron a 100 °C. Después, se añadieron 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (1,03 g, 6,78 mmol). Después de calentarse durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g de gel de sílice, gradiente

de 17 minutos de EtOAc del 0 al 50 % en hexanos) para dar el Intermedio I-49A (342 mg, 1,11 mmol, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,87 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,88-6,49 (m, 1H); CL-EM: método H, TR = 1,09 min, EM (IEN) m/z : 308/310 ($M+H$) $^+$.

5

Intermedio 1-49:

Se almacenaron el Intermedio I-49A (340 mg, 1,1 mmol), bispinacolatodiboro (560 mg, 2,2 mmol), acetato potásico (270 mg, 2,76 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (72,0 mg, 0,088 mmol) en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (5,51 ml) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró la vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 80 g de gel de sílice, gradiente de 29 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en DCM, seguido de MeOH del 0 al 20 % en DCM) para dar el Intermedio 1-49 (175 mg, 0,492 mmol, 45 %) en forma de un sólido de color pardo: CL-EM: método H, TR = 0,93 min, EM (IEN) m/z : 274,1 (masa observada del ácido borónico, $M+H$) $^+$.

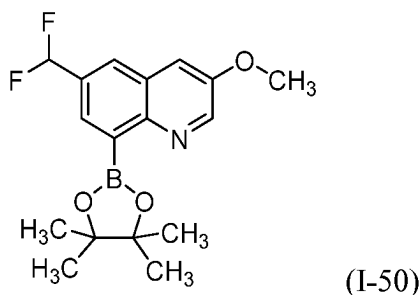
10

15

INTERMEDIO I-50

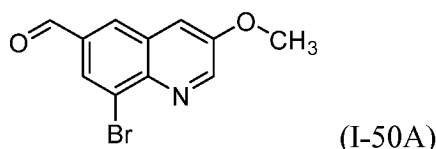
20

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



25

Intermedio I-50A: 8-bromo-3-metoxiquinolina-6-carbaldehído

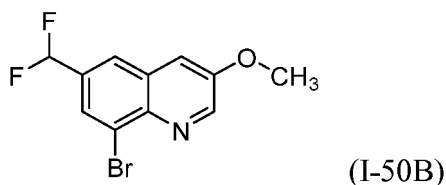


30

Se suspendieron el Intermedio 1-47 (152 mg, 0,602 mmol) y dióxido de selenio (401 mg, 3,61 mmol) en 1,4-dioxano (3,01 ml) y se calentaron a 180 °C en el microondas durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. Después, los sólidos se suspendieron en DCM y el material insoluble se retiró por filtración con succión para dar el Intermedio I-50A (170 mg, 0,639 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 10,15 (s, 1H), 8,93 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 0,89 min, EM (IEN) m/z : 266/268 ($M+H$) $^+$.

35

Intermedio I-50B: 8-bromo-6-(difluorometil)-3-metoxiquinolina



40

Se disolvieron el Intermedio I-50A (50 mg, 0,188 mmol) y deoxofluor (104 μl , 0,564 mmol) en DCM (940 μl). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con agua, después se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado, después salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g de gel de sílice, gradiente de 17 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio I-50B (37 mg, 0,129 mmol, 68 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,88 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,96-6,64 (t, $J=56$ Hz, 1H), 4,02 (s, 1H); CL-EM: método H, TR = 0,98 min, EM (IEN) m/z : 288/290 ($M+H$) $^+$.

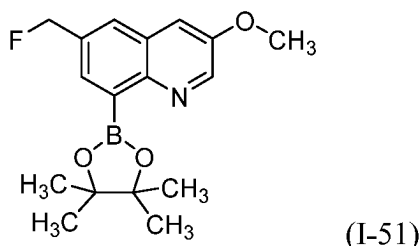
45

Intermedio I-50:

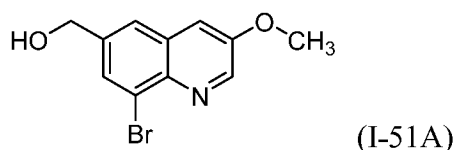
Se almacenaron el Intermedio I-50B (37 mg, 0,128 mmol), bispinacolatodiboro (65,2 mg, 0,257 mmol), acetato potásico (31,5 mg, 0,321 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (8,39 mg, 10,3 μmol) en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (642 μl) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-50. El material en bruto se usó directamente en la etapa posterior: *CL-EM*: método H, TR = 0,80 min, EM (IEN) m/z: 254,1 (masa observada del ácido borónico, $\text{M}+\text{H}^+$).

INTERMEDIO I-51

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

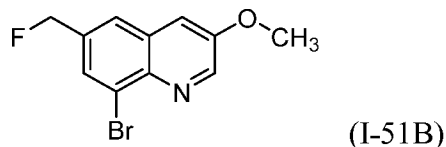


Intermedio I-51A: (8-bromo-3-metoxiquinolin-6-il)metanol



Se disolvió el Intermedio I-50A (50 mg, 0,188 mmol) en MeOH (1,88 ml) y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió borohidruro sódico (14,2 mg, 0,376 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-51A (38,6 mg, 0,144 mmol, 77 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,79 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,89 (t, $J=5,6$ Hz, 1H); *CL-EM*: método H, TR = 0,73 min, EM (IEN) m/z: 268/270 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Intermedio I-51B: 8-bromo-6-(fluorometil)-3-metoxiquinolina



Se disolvieron el Intermedio I-51A (38 mg, 0,142 mmol) y Deoxofluor (78 μl , 0,425 mmol) en DCM (709 μl). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con agua, después se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado, después salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g de gel de sílice, gradiente de 17 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio I-51B (29 mg, 0,109 mmol, 77 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,83 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 5,62-5,48 (t, $J=48$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H); *CL-EM*: método H, TR = 0,94 min, EM (IEN) m/z: 270/272 ($\text{M}+\text{H}^+$).

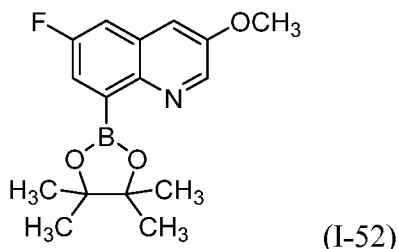
Intermedio I-51:

Se almacenaron el Intermedio I-51B (29 mg, 0,107 mmol), bispinacolatodiboro (54,5 mg, 0,215 mmol), acetato potásico (26,3 mg, 0,268 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (7,01 mg, 8,59 μmol) en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano seco (537 μl) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio I-51, el cual se usó directamente para la etapa posterior: *CL-EM*: método H, TR = 0,68 min, EM (IEN) m/z: 236,1 (masa

observada del ácido borónico, $M+H$).

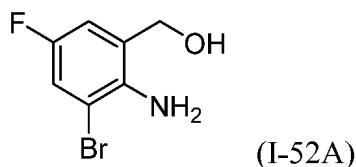
INTERMEDIO 1-52

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



Intermedio I-52A: (2-amino-3-bromo-5-fluorofenil)metanol

10

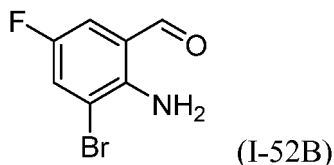


Se disolvió 2-amino-3-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (0,910 g, 3,67 mmol) en THF (12,23 ml). Se añadió LiBH_4 (0,160 g, 7,34 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el Intermedio I-52A (0,799 g, 3,63 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{CH}_2\text{O}-d$) δ 7,20 (dd, $J=7,7$, 2,9 Hz, 1H), 6,86 (dd, $J=8,4$, 2,9 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,52 (d, $J=12,8$ Hz, 2H), 1,89-1,69 (m, 1H). *CL-EM*: método H, TR = 0,94 min, EM (IEN) m/z: 219,9 ($M+H$) $^+$.

15

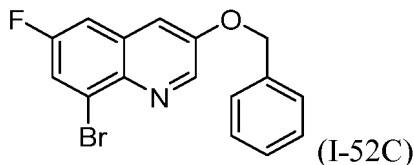
20

Intermedio I-52B: 2-amino-3-bromo-5-fluorobenzaldehído



25 Se disolvió el Intermedio I-52A (0,799 g, 3,63 mmol) en CHCl_3 (24,21 ml). Se añadió dióxido de manganeso (1,263 g, 14,52 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-52B (0,750 g, 3,44 mmol, 95 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{CH}_2\text{O}-d$) δ 9,80 (s, 1H), 7,48 (dd, $J=7,5$, 2,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, $J=7,9$, 2,9 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H).

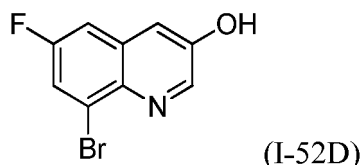
30 Intermedio I-52C: 3-(benciloxi)-8-bromo-6-fluoroquinolina



35 Se disolvieron el Intermedio I-52B (0,800 g, 3,67 mmol), 2-(benciloxi)acetaldehído (0,551 g, 3,67 mmol) y metóxido sódico (8,07 ml, 4,04 mmol) en MeOH (7,34 ml) y se calentaron a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado, se concentró parcialmente al vacío y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó usando una columna de 80 g ISCO eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-60 % en hexanos para producir el Intermedio I-52C (0,363 g, 1,093 mmol, 30 %). RMN ^1H (500 MHz, $\text{ClO}_2\text{CH}_2\text{O}-d$) δ 8,83 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=8,1$, 2,6 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,45 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J=2,8$ Hz, 2H), 7,34 (dd, $J=8,7$, 2,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H). *CL-EM*: método H, TR = 1,38 min, EM (IEN) m/z: 331,9 ($M+H$) $^+$.

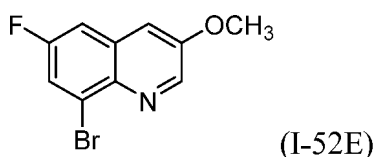
40

Intermedio I-52D: 8-bromo-6-fluoroquinolin-3-ol



Se disolvieron el Intermedio I-52C (0,363 g, 1,093 mmol) y pentametilbenceno (1,134 g, 7,65 mmol) en DCM (21,86 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió tricloruro de boro (1 M en heptano) (2,84 ml, 2,84 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos y HCl 1 N y se dejó agitar durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración con succión, se lavó con agua y hexanos para producir el Intermedio I-52D (0,176 g, 0,727 mmol, rendimiento del 66,5 %): RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,53 (d, J=2,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H). CL-EM: método H, TR = 1,12 min, EM (IEN) m/z: 241,9 (M+H)⁺.

Intermedio I-52E: 8-bromo-6-fluoro-3-metoxiquinolina



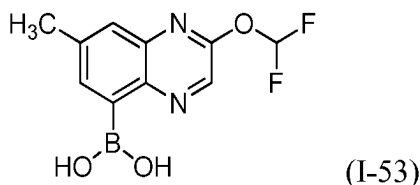
Se disolvieron el Intermedio I-52D (0,095 g, 0,341 mmol), K₂CO₃ (0,141 g, 1,023 mmol) y yoduro de metilo (0,043 ml, 0,682 mmol) en acetona (3,41 ml) y se calentaron a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-52E (0,060 g, 0,234 mmol, rendimiento del 68,7 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,76 (dd, J=2,8, 0,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=8,0, 2,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J=2,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,31 min, EM (IEN) m/z: 255,8 (M+H)⁺.

Intermedio I-52:

Se almacenaron el Intermedio I-52E (0,087 g, 0,340 mmol), Bispin (0,173 g, 0,679 mmol), acetato potásico (0,083 g, 0,849 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,022 g, 0,027 mmol) en HIVAC durante 15 minutos, después se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se desgasificaron durante 15 minutos burbujeando con argón. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio I-52 (0,103 g, 0,170 mmol, 50 %). Este material se disolvió en DMF para preparar una solución madre de 10 mg por ml y se usó sin purificación adicional. CL-EM: método H, TR = 1,10 min, EM (IEN) m/z: 221,9 (M+H)⁺. Véase la masa del ácido borónico en la CL/EM.

INTERMEDIO I-53

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

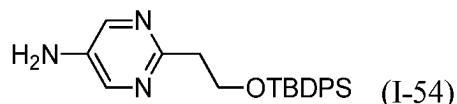


Una mezcla de Intermedio I-1G (3,85 g, 13,32 mmol), bispinacolatodiboro (5,07 g, 19,98 mmol), acetato potásico (3,27 g, 33,3 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,435 g, 0,533 mmol) en dioxano (60 ml) se desgasificó burbujeando argón durante 10 min. El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante una noche, momento en el cual la HPLC y la CLEM indicaron una reacción limpia. Después de reposar a temperatura ambiente durante una semana, la mezcla de reacción se vertió en agua, se diluyó con EtOAc, se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite húmedo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en tolueno, EtOAc del 5 % al 100 % (que contenía MeOH al 1 %) en hexano durante 20 min usando un cartucho de 120 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir 2,5 g de producto en bruto. El producto en bruto se trituró con acetonitrilo. El precipitado se recogió por filtración para dar 1,0 g de Intermedio I-53. El filtrado se concentró y se purificó adicionalmente y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 8 min. Después, B al 100 % en 4 min.). Las fracciones deseadas se pusieron

en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar 1,0 g adicional del Intermedio I-53. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,04 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J_{\text{HF}}=71,6$ Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 2,57 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,798 min, EM (IEN) m/z: 255,00 (M+H) $^+$.

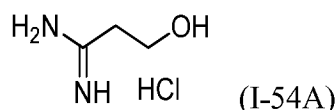
5 INTERMEDIO 1-54

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



10

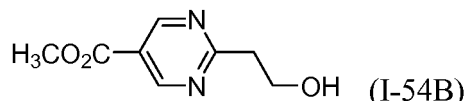
Intermedio I-54A: 3-hidroxiopropanimidamida, HCl



15 A una mezcla de MeOH (5 ml, 124 mmol)/tolueno (30,1 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (3,00 ml, 42,2 mmol) lentamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 10 minutos, después a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió 3-hidroxiopropanonitrilo (1,5 g, 21,10 mmol) disuelto en 5 ml de tolueno y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente amoniaco 7 N en MeOH (15,07 ml, 106 mmol) durante 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con 2:1 de tolueno/MeOH. El filtrado se concentró para producir el Intermedio I-54A con rendimiento cuantitativo. El producto se usó más adelante sin más purificación. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,70 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 2,77 (t, $J=5,9$ Hz, 2H).

25

Intermedio I-54B: 2-(2-hidroxietil)pirimidina-5-carboxilato de metilo

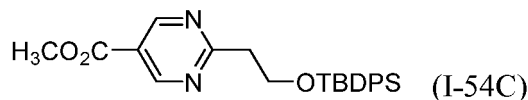


30 Se disolvió el Intermedio I-54A (8,9 g, 71,4 mmol) en DMF (200 ml). Mientras la solución se agitó a temperatura ambiente, se añadió en porciones (Z)-2-(dimetoximetil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato sódico (16,5 g, 83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se calentó. Después, el residuo resultante se suspendió 10:1 de DCM:MeOH y se ejecutó a través de una capa de gel de sílice/celite que se lavó con 500 ml de una mezcla 10:1 de DCM/MeOH. El filtrado se concentró para producir el Intermedio I-54B (10,5 g, 57,6 mmol, rendimiento del 81 %), en forma de un aceite de color rojo. El producto se usó más adelante sin más purificación. CL-EM: método H, EM (IEN) m/z: 183,0 (M+H) $^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,16 (s, 2H), 4,69 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,03-3,79 (m, 5H), 3,12 (t, $J=6,6$ Hz, 2H).

35

Intermedio I-54C: 2-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)pirimidina-5-carboxilato de metilo

40



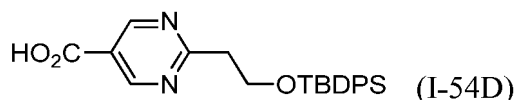
A la solución del Intermedio I-54B (4 g, 21,96 mmol) en THF (80 ml) se le añadieron DMAP (0,134 g, 1,098 mmol), TEA (7,65 ml, 54,9 mmol) y TBDPS-Cl (8,46 ml, 32,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 5 ml de metanol y la mezcla de reacción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

45

50

Intermedio I-54D: ácido 2-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)pirimidina-5-carboxílico

55



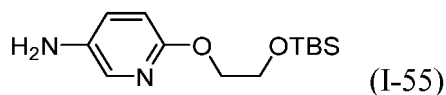
Se disolvió el Intermedio I-54C (2,14 g, 5,09 mmol) en THF (60 ml). Se añadió LiOH ac. 1 M (15,26 ml, 15,26 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mayor parte del THF se concentró a presión reducida y la mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico al 10 % a pH 4-5 y después se extrajo 3x con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el Intermedio I-54D (2,07 g, 5,09 mmol, rendimiento del 100 %), en forma de un vidrio transparente. *CL-EM*: método H, EM (IEN) *m/z*: 407,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 2H), 7,76-7,23 (m, 10H), 4,19 (t, *J*=6,3 Hz, 2H), 3,25 (t, *J*=6,3 Hz, 2H), 0,90 (s, 9H).

Intermedio I-54:

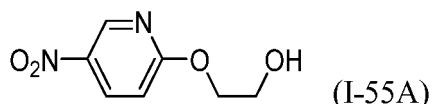
Se disolvió el Intermedio I-54D (5,5 g, 13,53 mmol) en THF (350 ml). Se añadió TEA (9,43 ml, 67,6 mmol) a la mezcla seguido de fosforazidato de difenilo (9,31 g, 33,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C en un condensador de reflujo durante 22 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua (175 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 15 minutos. La mayor parte del THF se retiró por evaporación a presión reducida y después la mezcla se diluyó con agua y una pequeña cantidad de salmuera y se extrajo 3 veces con un total de ~500 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de cargarse en una columna de 330 g, la cual se eluyó con un gradiente de MeOH al 0-20 %/DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio I-54, (1,135 g, 3,01 mmol, rendimiento del 22 %), en forma de un aceite de color naranja. *CL-EM*: método H, EM (IEN) *m/z*: 378,2. (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (s, 2H), 7,59-7,53 (m, 4H), 7,47-7,31 (m, 6H), 5,76 (s, 2H), 4,02 (t, *J*=6,7 Hz, 2H), 2,97 (t, *J*=6,7 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H).

INTERMEDIO 1-55

6-((*tert*-butildimetilsilil)etoxi)piridin-3-amina

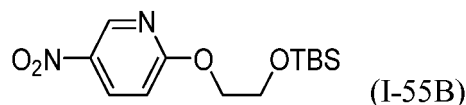


Intermedio I-55A: 2-((5-nitropiridin-2-il)oxi)etanol



Se disolvió etilen glicol (0,883 ml, 15,84 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (253 mg, 6,33 mmol, 60 % en aceite mineral) a la mezcla de reacción en porciones y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C. Después, se añadió 2-fluoro-5-nitropiridina (450 mg, 3,17 mmol) disuelto en 1 ml de DMF a la mezcla de reacción que se dejó en agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (1x). Después, la capa orgánica se lavó con LiCl ac. al 10 % (3x) y salmuera (1x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el Intermedio 1-55A, (530 mg, 2,88 mmol, rendimiento del 91 %), en forma de un aceite transparente el cual se llevó sin purificación adicional. *CL-EM*: método H, EM (IEN) *m/z*: 185,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,09 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J*=9,0, 2,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*=9,2, 0,4 Hz, 1H), 4,65-4,54 (m, 2H), 4,09-3,96 (m, 2H), 2,32 (t, *J*=5,9 Hz, 1H).

Intermedio I-55B: 2-((*tert*-butildimetilsilil)etoxi)-5-nitropiridina



Se disolvió el Intermedio I-55A (530 mg, 2,88 mmol) en diclorometano (20 ml) junto con TEA (0,521 ml, 3,74 mmol) y DMAP (70,3 mg, 0,576 mmol). Se añadió TBS-Cl (521 mg, 3,45 mmol) a la mezcla de reacción el cual se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico ac. saturado y se extrajo con DCM (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera (1x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de cargarse en un cartucho de 40 g de gel de sílice, el cual se eluyó con un gradiente de 15 min de EtOAc del 0-100 % en hexano. Las fracciones deseadas

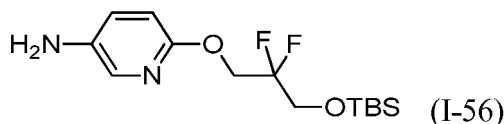
se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio I-55B, (700 mg, 2,346 mmol, rendimiento del 82 %), en forma de un aceite transparente. *CL-EM*: método H, TR = 1,25 min, EM (IEN) *m/z*: 299,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,98 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J*=9,0, 2,9 Hz, 1H), 6,80-6,72 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 3,90 (dd, *J*=5,6, 4,5 Hz, 2H), 0,84-0,73 (m, 9H), 0,03-0,01 (m, 6H).

Intermedio 1-55:

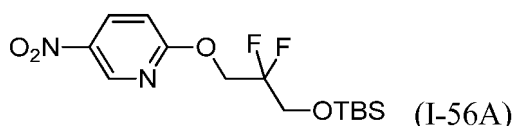
Se disolvió el Intermedio I-55B (700 mg, 2,346 mmol) en acetato de etilo (10 ml). Se añadió Pd-C (125 mg, 0,117 mmol) a la mezcla de reacción que se evacuó y se volvió a llenar con 1 atm de hidrógeno 3x y se agitó en 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró para producir el Intermedio 1-55, (561 mg, 2,090 mmol, rendimiento del 89 %), en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó más adelante sin más purificación. *CL-EM*: método H, EM (IEN) *m/z*: 289,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,59-7,53 (m, 1H), 7,01-6,86 (m, 1H), 6,58-6,47 (m, 1H), 4,27-4,14 (m, 2H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,37-3,11 (m, 2H), 0,86-0,77 (m, 10H), 0,00 (s, 6H).

INTERMEDIO 1-56

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



Intermedio I-56A: 2,2-difluoro-3-((5-nitropiridin-2-il)oxi)propan-1-ol



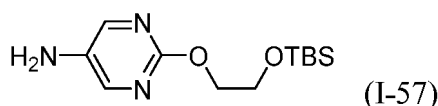
Se disolvió 2,2-difluoropropano-1,3-diol (394 mg, 3,52 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió hidruro sódico (77 mg, 1,934 mmol) a la mezcla a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Después, se añadió 2-fluoro-5-nitropiridina (250 mg, 1,758 mmol) disuelto en 1 ml de DMF a la mezcla de reacción, la cual se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con LiCl ac. al 10 % (3x) y salmuera (1x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir 2,2-difluoro-3-((5-nitropiridin-2-il)oxi)propan en forma de un aceite de color amarillo. Al intermedio en bruto disuelto en DCM (9 ml) se le añadieron TEA (1137 µl, 8,16 mmol) y DMAP (39,9 mg, 0,326 mmol) seguido de TBS-Cl (738 mg, 4,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después, se añadieron 5 ml de MeOH a la mezcla de reacción que se dejó en agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo DCM (3x). La capa orgánica se lavó con salmuera (1x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice, el cual se eluyó con un gradiente de 15 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir el Intermedio I-56A (204 mg, 0,586 mmol, rendimiento del 36 %) en forma de un aceite transparente. *CL-EM*: método H, EM (IEN) *m/z*: 349,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,01 (dd, *J*=2,9, 0,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J*=9,1, 2,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J*=9,0, 0,4 Hz, 1H), 4,66 (t, *J*=12,4 Hz, 2H), 3,85 (t, *J*=12,2 Hz, 2H), 0,81-0,78 (m, 9H), 0,00 (s, 6H).

Intermedio I-56:

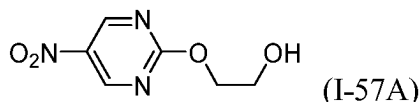
Se disolvió el Intermedio I-56A (204 mg, 0,586 mmol) en EtOAc (10 ml). Se añadió Pd-C (18,69 mg, 0,176 mmol) a la solución y el matraz se evacuó y se volvió a llenar con 1 atm de hidrógeno 3x. La mezcla de reacción se agitó en 1 atm de hidrógeno durante 18 h y después se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con exceso de EtOAc. El filtrado se concentró para producir el Intermedio I-56 con rendimiento cuantitativo en forma de un aceite de color verde. El producto se usó más adelante sin más purificación. *CL-EM*: método H, EM (IEN) *m/z*: 319. (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,60-7,54 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,63-6,50 (m, 1H), 4,45 (t, *J*=12,5 Hz, 2H), 3,86 (t, *J*=12,4 Hz, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

INTERMEDIO 1-57

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



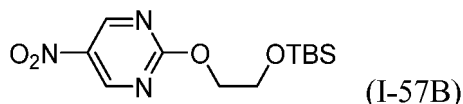
Intermedio I-57A: 2-((5-nitropirimidin-2-il)oxi)etanol



5

Se mezcló 2-cloro-5-nitropirimidina (1 g, 6,27 mmol) con etilenglicol (8 ml, 143 mmol) y se añadió DIEA (3,28 ml, 18,81 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 20 minutos y después se vertió en 30 ml de agua enfriada con hielo. Se añadieron 40 ml de EtOAc a la mezcla, seguido de 20 ml de HCl ac. 1 N. Se usó EtOAc (30 ml x 3) para extraer la
 10 capa ac. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el Intermedio I-57A con rendimiento cuantitativo en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó más adelante sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,33 (s, 2H), 4,73-4,51 (m, 2H), 4,08-3,96 (m, 2H), 2,41 (s a, 1H).

15 Intermedio I-57B: 2-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-nitropirimidina



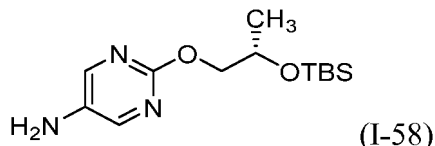
Se mezcló el Intermedio I-57A (1,23 g, 6,64 mmol) con *tert*-butilclorodimetilsilano (2,003 g, 13,29 mmol) en DCM
 20 (20 ml). Se añadió imidazol (0,905 g, 13,29 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de DCM. El filtrado se mezcló con 30 g de gel de sílice, se evaporó a sequedad y se cargó en un CombiFlash (columna de 80 g, EtOAc al 0-50 %/Hexano) para la purificación. Las fracciones que contenían el producto deseado se
 25 recogieron y se concentraron para dar el Intermedio I-57B, (1,73 g, 5,78 mmol, rendimiento del 87 %), en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: método H, EM (IEN) m/z: 300,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,30 (2 H, s), 4,61 (2H, dd, J=5,50, 4,62 Hz), 4,02 (2H, dd, J=5,61, 4,73 Hz), 0,88 (9H, s), 0,09 (6H, s).

Intermedio 1-57:

Se disolvió el Intermedio I-57B (1,73 g, 5,78 mmol) en THF (40 ml). Después se añadió Pd húmedo-C (0,307 g, 0,289 mmol) a la solución. Después, la mezcla se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno 3x, y la mezcla se agitó
 30 en 1 atm de H₂ durante 7 horas a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración sobre un lecho de celite que se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc. El filtrado se concentró para producir el Intermedio 1-57, (1,53 g, 5,68 mmol, rendimiento del 98 %), en forma de un sólido de color gris. CL-EM: método H, EM (IEN) m/z: 270,1 (M+H)⁺.
 35 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,05 (2 H, s), 4,35 (2H, t, J=5,50 Hz), 3,97 (2H, t, J=5,61 Hz), 1,69 (2H, d, J=5,06 Hz), 0,89 (9H, s), 0,08 (6H, s).

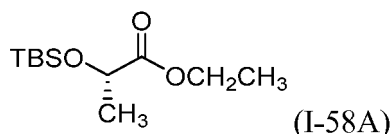
INTERMEDIO 1-58

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



Intermedio 1-58A: 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanoato de (S)-etilo

45

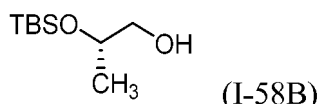


Se disolvieron 2-hidroxipropanoato de (S)-etilo (1,50 g, 12,70 mmol), imidazol (1,73 g, 2,2 equiv.) y TBS-Cl (3,83 g, 2,0 equiv.) en DCM (0,1 M). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h.

Después, la mezcla de reacción se diluyó con una solución 1,5 M de fosfato dipotásico y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el Intermedio 1-58A (2,3 g, 9,90 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite transparente.

5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,35-4,28 (m, 1H), 4,18 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,40 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

Intermedio I-58B: (S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol

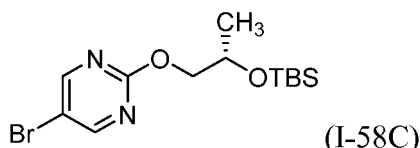


10

Se disolvió el Intermedio I-58A (2,2 g, 9,47 mmol) en THF (100 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. A la mezcla de reacción se le añadió DIBAL-H (23,67 ml, 23,67 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de inactivarse con sal de Rochelle saturada. La mezcla de reacción inactivada se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y después se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio I-58B con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,87-3,77 (m, J=2,6 Hz, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,32-3,21 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

15

20 Intermedio I-58C: (S)-5-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)pirimidina



25

Se disolvió trifenilfosfina (2,88 g, 10,98 mmol) en THF (143 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió DIAD (1,941 ml, 9,98 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 minutos a 0 °C. Se añadió (S)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol (1,9 g, 9,98 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 10 minutos a 0 °C. Después, se añadió 5-bromopirimidin-2-ol (1,5 g, 8,57 mmol) a la mezcla de reacción que se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno antes de cargarla en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 30 min de EtOAc al 0-100 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron y se concentraron para producir el Intermedio 1-58C (1,9 g, 5,47 mmol, rendimiento del 55 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,52 (s, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 1,24 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (d, J=8,1 Hz, 5H). CL-EM: método H, EM (IEN) m/z: 349,1 (M+H)⁺.

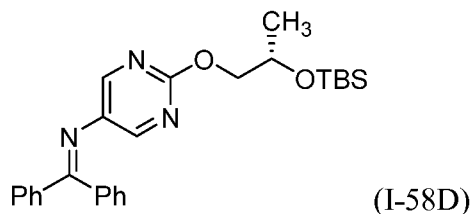
30

35

Intermedio I-58D:

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

40



A un vial que contenía el Intermedio I-58C (1,9 g, 5,47 mmol), Pd(OAc)₂ (0,123 g, 0,547 mmol), BINAP (0,681 g, 1,094 mmol) y Cs₂CO₃ (2,139 g, 6,56 mmol) se le añadió tolueno (10,94 ml) seguido de difenilmetanimina (1,010 ml, 6,02 mmol). El vial se cerró herméticamente, se evacuó y se volvió a llenar con Ar (3x), después la mezcla de reacción se calentó a 105 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH ac. 1 M (1x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno antes de purificarse por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar Intermedio I-58D (1,9 g, rendimiento del 78 %). CL-EM: método H, EM (IEN) m/z: 448,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,95 (s, 2H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,53-7,30 (m, 6H), 7,16-7,06 (m, 2H), 4,31-4,11 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 1H), 1,22 (d, J=5,9 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (d, J=9,9 Hz, 6H).

45

50

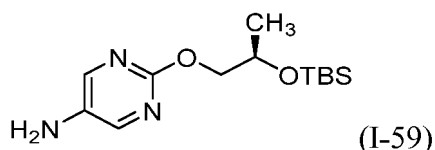
Intermedio I-58:

Se disolvió el Intermedio I-58D (1,9 g, 4,24 mmol) en 90:10:0,1 de MeOH/agua/TFA (14 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se basificó con una solución 1,5 M de fosfato dipotásico y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 30 min de MeOH al 0-15 % en cloruro de metileno. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para producir el Intermedio I-58 (210 mg, 0,741 mmol, rendimiento del 17 %).

CL-EM: TR = 1,01 min, método H, EM (IEN) *m/z*: 284,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,16-3,83 (m, J=7,4, 5,6 Hz, 3H), 1,12 (d, J=6,2 Hz, 3H).

INTERMEDIO 1-59

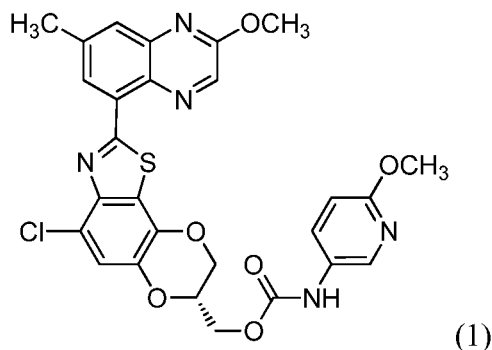
(R)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)pirimidin-5-amina



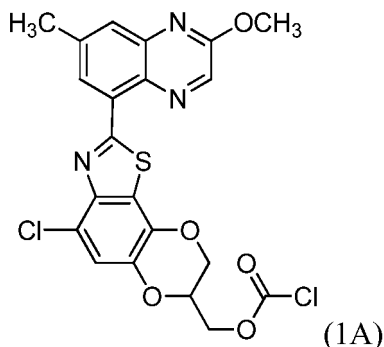
Este intermedio se preparó a partir de 2-hidroxiopropanoato de (R)-etilo de la misma manera como se describe para el Intermedio I-58. *CL-EM*: método H, EM (IEN) *m/z*: 284,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,97 (s, 2H), 4,20-4,06 (m, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 1,17 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,01 (d, J=6,2 Hz, 6H). EM (IEN) *m/z*: 284,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 1

(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 1A: cloroformiato de [7-cloro-4-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-10,13-dioxa-3-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,6}]]trideca-1(9),2(6),4,7-tetraen-11-metilo

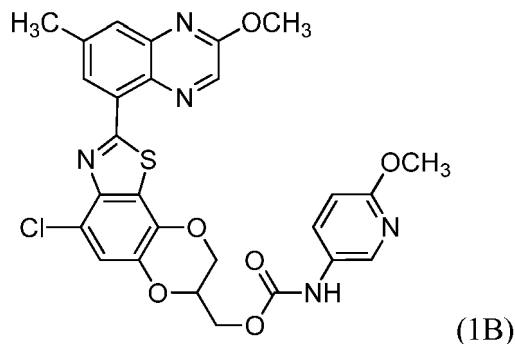


A una solución del Intermedio 1-6 (77 mg, 0,179 mmol) en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,632 ml, 0,896 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La HPLC indicó que la reacción estaba completa. El disolvente se retiró al vacío para dar el Intermedio 1A (87 mg). Se usó para

la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Intermedio 1B:

- 5 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-
[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



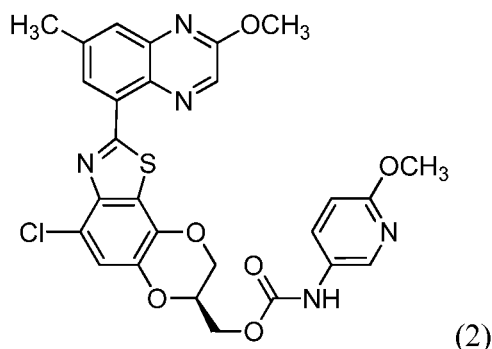
- 10 A una solución de 6-metoxipiridin-3-amina (78 mg, 0,626 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió DIEA (0,250 ml, 1,430 mmol), seguido de la adición de Intermedio 1A (88 mg, 0,179 mmol) en THF (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una mezcla de 8,0 ml de DMSO/MeOH
- 15 (2:1). El residuo en bruto se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 80-100 % en 10 min; después B al 100 % en 2 min; TR = 6,5 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se transfirieron a un matraz (con EtOAc como disolvente), se concentraron para dar el Intermedio 1B (70 mg, 0,115 mmol, rendimiento del 64,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,25 (s a, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,32 (s a, 1H), 6,81 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,73-4,63 (m, 2H), 4,51-4,41 (m, 2H), 4,32 (t, J=8,4 Hz, 1H), 4,08 (s a, 3H), 3,81 (s a, 3H), 2,65 (s a, 3H); CL-EM: método A, TR = 2,65 min, EM (IEN) m/z: 580,1 y 582,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): 95 %.
- 20

Ejemplo 1:

- 25 Se sometió al Intermedio 1B (70 mg, 0,121 mmol) a una separación SFC quiral usando la siguiente condición: Instrumento: Columna Berger Multigram II Prep SFC: Chiralpak AS-H, 30 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 30 % / CO₂ al 70 %; Condiciones de flujo: 85 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 234 nm. Se obtuvieron dos picos correspondientes a los dos enantiómeros. La fracción que eluyó más rápido (TR = 18,5 min) se combinó, se concentró, se liofilizó para dar el Ejemplo 1 (26 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 35,3 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (400 MHz, THF) δ 8,80 (s a, 1H), 8,67 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,73 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,55 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,51-4,44 (m, 2H), 4,35 (d, J=4,6 Hz, 2H), 4,18 (dd, J=11,9, 7,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); CL-EM: BEH C18 2,1x50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; tiempo de gradiente 1,5 min; B del 2 al 98 %. TR = 1,27 min, EM (IEN) m/z: 580,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): 95 %.
- 30
- 35

EJEMPLO 2

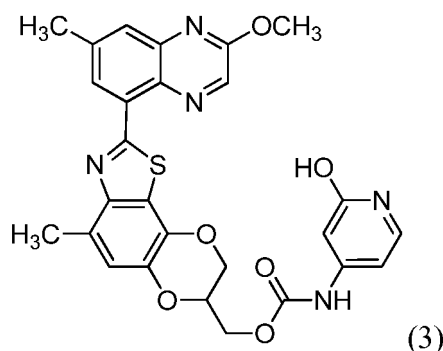
- 40 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (S)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Se obtuvo el Ejemplo 2 a partir del segundo pico (fracción que eluyó más lento, TR = 22,7 min) en la separación del Intermedio 1B (27,6 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 37,5 %): RMN ¹H (400 MHz, THF) δ 8,91 (s a, 1H), 8,78 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,66 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 2H), 4,45 (d, J=4,8 Hz, 2H), 4,29 (dd, J=11,8, 7,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); CL-EM: BEH C18 2,1x50 mm; A: agua + TFA al 0,05 %; B: acetonitrilo + TFA al 0,05 %; longitud de onda 220 nm; caudal 0,8 ml/min; tiempo de gradiente 1,5 min; B del 2 al 98 %. TR = 1,27 min, EM (IEN) m/z: 580,1 (M+H)⁺. HPLC analítica (método A): TR = 12,36 min, pureza del 95 %.

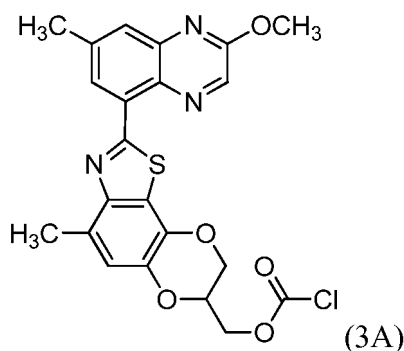
10 EJEMPLO 3

(2-hidroxipiridin-4-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



15

Intermedio 3A: cloroformiato de [4-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-10,13-dioxa-3-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,6}]]trideca-1(9),2(6),4,7-tetraen-11-il]metilo



20

A una suspensión del Intermedio 1-7 (87 mg, 0,212 mmol) en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,749 ml, 1,062 mmol). La mezcla turbia se convirtió gradualmente en una solución transparente después de agitar a temperatura ambiente durante 2,0 h. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró completamente a alto vacío para dar el Intermedio 3A (90 mg). Se usó para la siguiente etapa sin purificación.

25

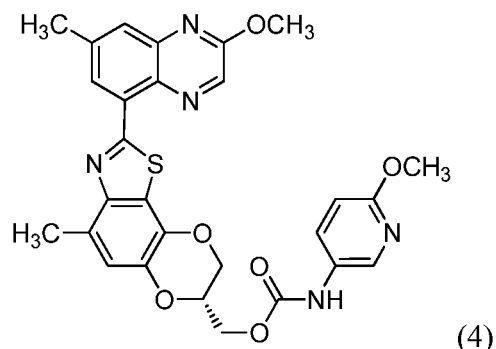
Ejemplo 3:

A una solución de 4-aminopiridin-2-ol (18,67 mg, 0,170 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,074 ml, 0,424 mmol), seguido de la adición de Intermedio 3A (20 mg, 0,042 mmol) en THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 70-100 % durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 3 (12,0 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,63 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,24 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (d, J=5,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,61 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,56-4,43 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,75 min, EM (IEN) m/z: 564,3 (M+H₂O)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 97 %.

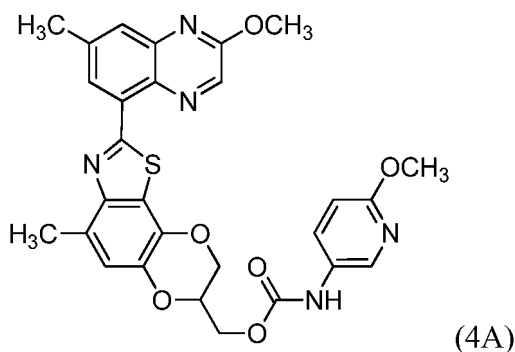
40

EJEMPLO 4

(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



5 Intermedio 4A: (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



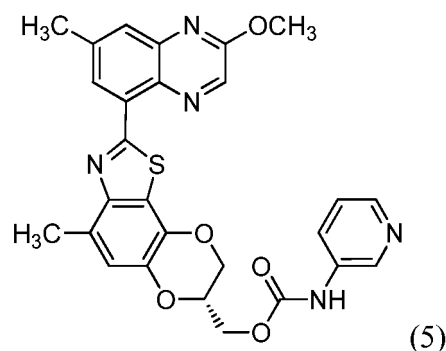
10 A una solución de 6-metoxipiridin-3-amina (101 mg, 0,816 mmol) en DCM (2,0 ml) se le añadió DIEA (0,326 ml, 1,865 mmol), seguido de la adición de Intermedio 3A (110 mg, 0,233 mmol) en THF (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en una mezcla de DMSO/MeOH (2:1, 10 ml) y se purificó por HPLC prep. (método A, B al 80-100 % en 10 min; después B al 100 % en 2 min; TR = 6,5 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se transfirieron con EtOAc a un matraz. El disolvente se retiró para dar el Intermedio 4A (96 mg, 0,163 mmol, rendimiento del 69,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, THF) δ 8,91 (s a, 1H), 8,74 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,85 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J=0,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,43 (d, J=4,8 Hz, 2H), 4,25 (dd, J=11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,71 (d, J=0,4 Hz, 3H), 2,64 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 2,24 min, EM (IEN) m/z: 560,2 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 4:

Se sometió el Intermedio 4A (90 mg, 0,161 mmol) a una separación SFC quiral usando la siguiente condición: Instrumento: Berger Multigram II Prep; Columna: Chiralpak AS-H, 30 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 40 % / CO₂ al 60 %; Condiciones de flujo: 85 ml/min, 15 MPa (100 Bar), 35 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm. El primer pico (fracción que eluyó en último lugar, TR = 10,7 min) se combinó, se concentró y se liofilizó para dar el Ejemplo 4 (35 mg, 0,059 mmol, rendimiento del 36,9 %). RMN ¹H (400 MHz, THF) δ 8,91 (s a, 1H), 8,74 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,85 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J=0,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,43 (d, J=4,8 Hz, 2H), 4,25 (dd, J=11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,71 (d, J=0,4 Hz, 3H), 2,64 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 2,24 min, EM (IEN) m/z: 560,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): 95 %.

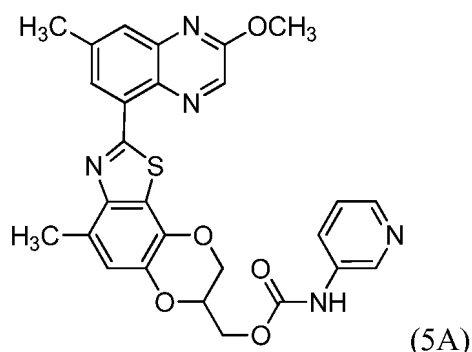
EJEMPLO 5

40 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 5A: piridin-3-ilcarbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

5



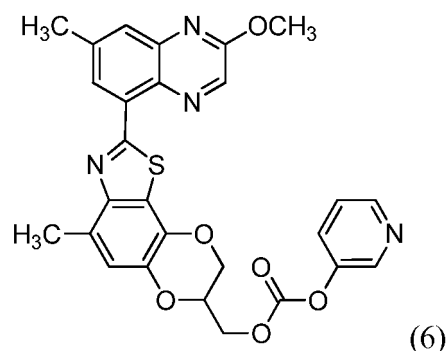
A una solución de piridin-3-amina (77 mg, 0,816 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió DIEA (0,326 ml, 1,865 mmol), seguido de la adición de Intermedio 3A (110 mg, 0,233 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en una mezcla de DMSO/MeOH (2:1, 14 ml) y se purificó por HPLC prep. (método A, B al 50-100 % en 10 min; después B al 100 % en 2 min.; TR = 3,8 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se transfirieron con EtOAc a un matraz. El disolvente se retiró para dar el Intermedio 5A (65 mg, 0,117 mmol, rendimiento del 50,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,73 (s a, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (d, J=4,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (dd, J=8,1,4,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,67 (d, J=3,3 Hz, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,53-4,43 (m, 2H), 4,30 (dd, J=11,4, 7,3 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 2,10 min, EM (IEN) m/z: 530,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

Ejemplo 5:

Se sometió el Intermedio 5A (62 mg, 0,117 mmol) a una separación SFC quiral usando la siguiente condición: Instrumento: Berger Multigram II Prep; Columna: Chiralpak AS-H, 30 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 40 %/CO₂ al 60 %; Condiciones de flujo: 85 ml/min, 15 MPa (100 Bar), 35 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm. El primer pico (fracción que eluyó en último lugar, TR = 9,2 min) se combinó, se concentró y se liofilizó para dar el Ejemplo 5 (25 mg). RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 9,18 (s a, 1H), 8,74 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,59-4,51 (m, 2H), 4,46 (d, J=5,0 Hz, 2H), 4,26 (dd, J=11,3, 7,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,99 min, EM (IEN) m/z: 530,0 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): 97 %.

EJEMPLO 6

piridin-3-il carbonato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

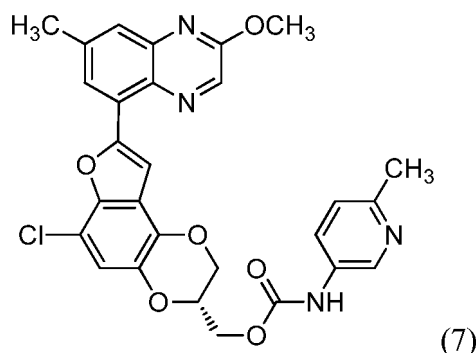


A una solución de piridin-3-ol (13,70 mg, 0,144 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,063 ml, 0,360 mmol), seguido de la adición de Intermedio 3A (17 mg, 0,036 mmol) en THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 65-95 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 6 (10,1 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,60 (dd, J=5,4, 2,3 Hz, 2H), 8,54 (dd, J=4,7, 1,1 Hz, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,54 (dd, J=8,3, 4,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J=0,8 Hz, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,67-4,55 (m, 3H), 4,32 (dd, J=11,4, 7,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,31 min, EM (IEN) m/z: 531,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 93 %.

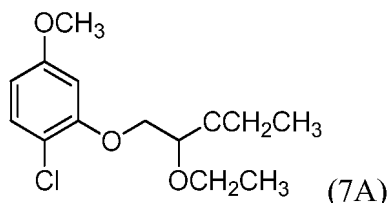
EJEMPLO 7

(6-metilpiridin-3-il)carbamato
e]benzofuran-3-il)metilo

de (R)-(6-cloro-8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-

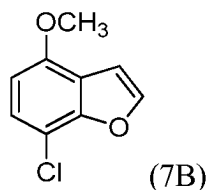


Intermedio 7A: 1-cloro-2-(2,2-dietoxietoxi)-4-metoxibenceno

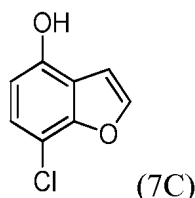


A una suspensión de hidruro sódico (60 %) (0,371 g, 9,27 mmol) en DMF (8,0 ml) se le añadió 2-cloro-5-metoxifenol (0,98 g, 6,18 mmol) en DMF (3,0 ml) a temperatura ambiente. Después de que cesara el desprendimiento de hidrógeno (20 min en un baño de aceite a 60 °C), se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (1,162 ml, 7,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 4,0 h. La HPLC indicó una finalización de la reacción. Después de esto, se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 7A (1,8 g, 6,55 mmol, rendimiento del 106 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,23 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J=2,9 Hz, 1H), 6,44 (dd, J=8,7, 2,8 Hz, 1H), 4,87 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,03 (d, J=5,3 Hz, 2H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73-3,66 (m, 2H), 1,25 (t, J=7,0 Hz, 9H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,02 min, EM (IEN) m/z: 229,0 y 231,0 (M-OEt)⁺.

Intermedio 7B: 7-cloro-4-metoxibenzofurano

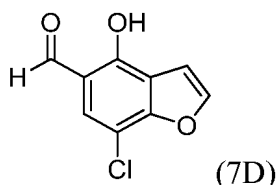


- 5 Una mezcla de Amberlyst-15 (2,3 g, 6,37 mmol) en clorobenceno (100 ml) se calentó a reflujo (temperatura del baño de aceite de 165 °C) para retirar agua mediante destilación azeotrópica. Se retiró el destilado hasta que el volumen restante en el matraz fue de aproximadamente 80 ml. A esta mezcla se le añadió gota a gota durante 1,0 h una solución
- 10 del Intermedio 7A (1,75 g, 6,37 mmol) en clorobenceno (9,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo con retirada constante de agua durante 1,0 h más. La HPLC y la TLC indicaron una conversión completa del material de partida.
- 15 Después de enfriarse a temperatura ambiente, el Amberlyst-15 se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y se cargó directamente en una columna ISCO para la purificación. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 30 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 7B (0,84 g, 4,60 mmol, rendimiento del 72,2 %) en forma de un aceite incoloro que solidificó durante una noche. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,59 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H); CL-EM: método A, TR = 1,98 min, EM (IEN) m/z: Sin EM (M+H)⁺. Intermedio 7C: 7-clorobenzofuran-4-ol



- 20 Al Intermedio 7B (675 mg, 3,70 mmol) y al yoduro de tetrabutilamonio (1434 mg, 3,88 mmol) en diclorometano (12 ml) a -78 °C se les añadió gota a gota tricloruro de boro 1,0 M en heptano (8,69 ml, 8,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC y la TLC indicaron una finalización de la reacción. La mezcla se vertió en bicarbonato
- 25 sódico saturado y hielo, se agitó durante 20 min, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con Na₂S₂O₃ al 10 %, agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 12 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 1 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 5 % al 30 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 7C (600 mg, 3,56 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,61 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H); CL-EM: método A, TR = 1,69 min, EM (IEN) m/z: Sin EM (M+H)⁺.

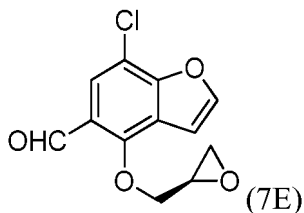
Intermedio 7D: 7-cloro-4-hidroxibenzofuran-5-carbaldehído



- 40 A una solución del Intermedio 7C (307 mg, 1,821 mmol), se le añadieron cloruro de magnesio (337 mg, 3,64 mmol), trietilamina (1,269 ml, 9,11 mmol) y paraformaldehído (273 mg, 9,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80 °C (baño de aceite) en argón durante 3,5 h. La HPLC y la TLC indicaron una conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1,0 N (8,0 ml)/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min hasta que la solución turbia se volvió transparente. La mezcla se pasó a través de una capa de celite húmedo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 30 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 7D (322 mg, 1,639 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,88 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,68 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,06 (d, J=2,2 Hz, 1H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,89 min,

EM (IEN) m/z: Sin EM (M+H)⁺.

Intermedio 7E: (R)-7-cloro-4-(oxiran-2-ilmetoxi)benzofuran-5-carbaldehído



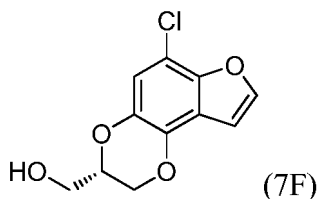
5

A una solución del Intermedio 7D (545 mg, 2,77 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron 3-nitrobenenosulfonato de (R)-oxiran-2-ilmetilo (791 mg, 3,05 mmol) y Cs₂CO₃ (2258 mg, 6,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche. La TLC indicó una finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se trituró con EtOAc/hexanos (1:3). El precipitado se recogió para dar el Intermedio 7E (610 mg). El filtrado se concentró y se purificó adicionalmente con ISCO para dar producto adicional (70 mg) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 10,44 (s, 1H), 7,86 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,22 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,79 (dd, J=11,2, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=11,2, 6,4 Hz, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,83 (dd, J=4,8, 2,6 Hz, 1H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,85 min, EM (IEN) m/z: 253,0 y 255,0 (M+H)⁺.

10

15

Intermedio 7F: (S)-(6-cloro-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metanol



20

A una solución en agitación de Intermedio 7E (609 mg, 2,410 mmol) en diclorometano (16 ml) endfriada con un baño de hielo, se le añadió mCPBA (818 mg, 3,56 mmol). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,186 ml, 2,410 mmol) en diclorometano (2,0 ml). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La TLC indicó una finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, seguido de tiosulfito sódico al 10 % (12,0 ml), se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el formiato intermedio se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente pardo (700 mg). El formiato intermedio formiato se disolvió en MeOH (14 ml) y THF (3,0 ml). Se añadió K₂CO₃ (999 mg, 7,23 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. La HPLC y la TLC sugirieron la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 10 % al 50 % en hexano durante 10 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 7F (522 mg, 2,169 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,57 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,40 (dd, J=11,0, 2,0 Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 2H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,81 min, EM (IEN) m/z: 240,9 y 242,9 (M+H)⁺.

25

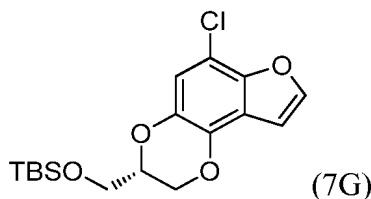
30

35

Intermedio 7G:

40

(R)-*terc*-butil((6-cloro-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metoxi)dimetilsilano

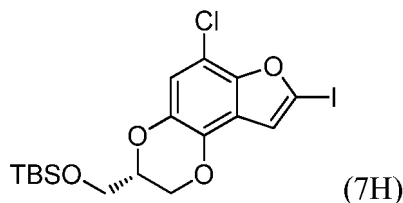


45

A una solución en agitación de Intermedio 7F (590 mg, 2,452 mmol) en DMF (8 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (554 mg, 3,68 mmol) e imidazol (300 mg, 4,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La HPLC y la TLC indicaron una finalización de la reacción. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua. La capa

orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 12 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 10 min de EtOAc del 0 % al 20 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 7G (795 mg, 2,240 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,58 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J*=10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 0,93-0,91 (s, 9H), 0,11 y 0,10 (s, 6H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,32 min, EM (IEN) *m/z*: 355,0 y 357,0 (M+H)⁺.

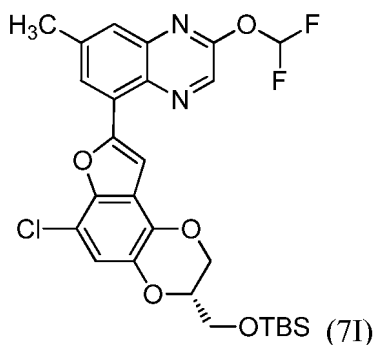
10 Intermedio 7H: (R)-*tert*-butil((6-cloro-8-yodo-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*e*] benzofuran-3-il)metoxi)dimetilsilano



15 A diisopropilamina (0,163 ml, 1,141 mmol) en THF (3,0 ml) a -78 °C se le añadió *n*-BuLi 1,6 N en hexanos (0,713 ml, 1,141 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió gota a gota el Intermedio 7G (270 mg, 0,761 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se añadió gota a gota yodo (290 mg, 1,141 mmol) en THF (1,0 ml) hasta que persistió el color pardo (aprox. 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h, después a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con cloruro de amonio saturado (3,0 ml) y Na₂S₂O₃ al 10 % (4,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 7H (330 mg, 0,686 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite de color ligeramente pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,00 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,40 (dd, *J*=11,0, 2,0 Hz, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 0,92-0,91 (m, 9H), 0,10 y 0,09 (s, 6H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,38 min, EM (IEN) *m/z*: 480,9 (M+H)⁺.

Intermedio 7I:

30 (R)-5-(3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-cloro-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*e*] benzofuran-8-il)-2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalina

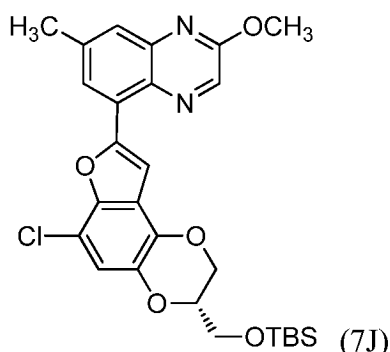


35 Al Intermedio I-1 (174 mg, 0,686 mmol), Intermedio 7H (330 mg, 0,686 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (22,42 mg, 0,027 mmol) se les añadieron tolueno (4,5 ml) y EtOH (1,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,601 ml, 1,201 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO durante la purificación. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 20 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 24 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 7I (210 mg, 0,373 mmol, rendimiento del 54,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,62 (s, 1H), 8,26 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,65 (t, *J*_{HF} = 71,65 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,47 (dd, *J*=10,6, 1,5 Hz, 1H), 4,29-4,24 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,83 (dd, *J*=10,8, 6,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,11 (s, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -89,71 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,50 min, EM (IEN) *m/z*: 563,2 (M+H)⁺.

Intermedio 7J:

(R)-5-(3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-cloro-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*e*]metilquinoxalina

benzofuran-8-il)-2-metoxi-7-



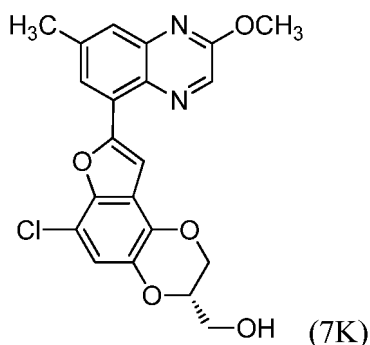
5

Al Intermedio 7I (210 mg, 0,373 mmol) disuelto en THF (6 ml) y MeOH (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico 4,3 M en MeOH (0,390 ml, 1,678 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1,0 N (1,492 ml, 1,492 mmol), se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el Intermedio 7J (200 mg, 0,379 mmol, rendimiento del 102 %) en forma de una película de color amarillo. Esto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,61 min, EM (IEN) m/z: 527,2 (M+H)⁺.

10

15 Intermedio 7K:

(S)-(6-cloro-8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*e*]benzofuran-3-il)metanol



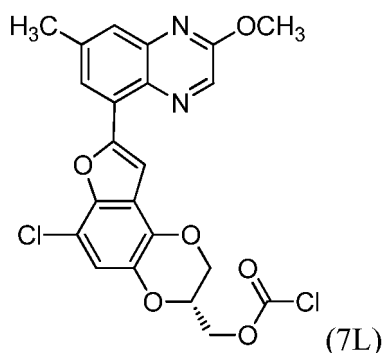
20

A una solución del Intermedio 7J (210 mg, 0,398 mmol) en THF (3 ml) se le añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (0,662 ml, 3,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La HPLC indicó aprox. una conversión del 60 %. Se añadió otra porción de trihidrofluoruro de trietilamina (0,662 ml, 3,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. La HPLC y la CLEM indicaron una conversión limpia. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con fosfato dipotásico 1,5 M, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 7K (162 mg, 0,373 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,52 (dd, *J*=11,2, 2,0 Hz, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 2,60 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,18 min, EM (IEN) m/z: 413,1 y 415,1 (M+H)⁺.

25

30

Intermedio 7L: cloroformiato de [(11R)-7-cloro-4-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5,10,13-trioxatriciclo[7.4.0.0^{2,6}]]trideca-1(9),2(6),3,7-tetraen-11-il]metilo



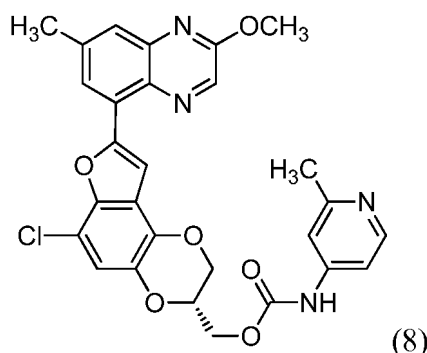
A una solución del Intermedio 7K (100 mg, 0,242 mmol) en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,683 ml, 0,969 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. EL disolvente se retiró completamente a alto vacío para dar el Intermedio 7L (115 mg, 0,242 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,31 min, EM (IEN) m/z: 475,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 7:

A una solución de 6-metilpiridin-3-amina (18,20 mg, 0,168 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,059 ml, 0,337 mmol), seguido de la adición de Intermedio 7L (18,20 mg, 0,168 mmol) en THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-80 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 7 (7,5 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,41 (s a, 1H), 8,72-8,66 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,66-4,59 (m, 2H), 4,54-4,43 (m, 2H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,53 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,20 min, EM (IEN) m/z: 547,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 8

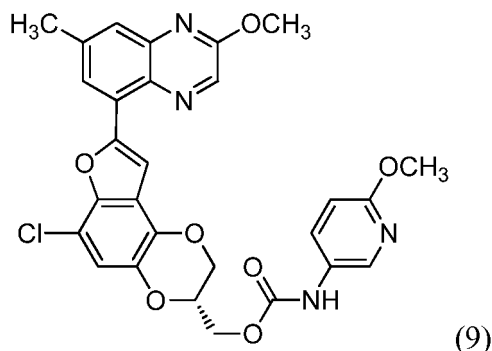
(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(6-cloro-8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo



A una solución de 2-metilpiridin-4-amina (18,20 mg, 0,168 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,059 ml, 0,337 mmol), seguido de la adición de Intermedio 7L (18,20 mg, 0,168 mmol) en THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-90 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 8 (14,9 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (d, J=6,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 4,70-4,49 (m, 4H), 4,34-4,27 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,61 (s a, 6H); CL-EM: método H, TR = 2,25 min, EM (IEN) m/z: 547,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 9

(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(6-cloro-8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo

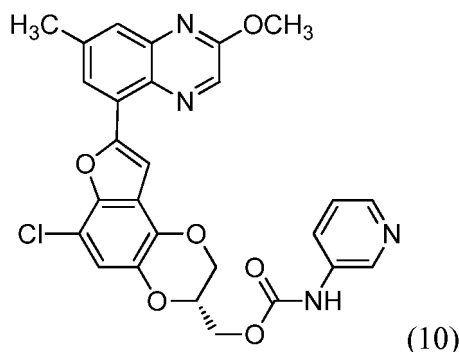


(9)

A una solución de 6-metoxipiridin-3-amina (20,90 mg, 0,168 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,059 ml, 0,337 mmol), seguido de la adición de Intermedio 7L (20,90 mg, 0,168 mmol) en THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 65-100 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 9 (10,1 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,79 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,60 (d, J=9,4 Hz, 2H), 4,49-4,37 (m, 2H), 4,27 (t, J=9,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,61 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,66 min, EM (IEN) m/z: 563,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 10

piridin-3-ilcarbamato de (R)-(6-cloro-8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo

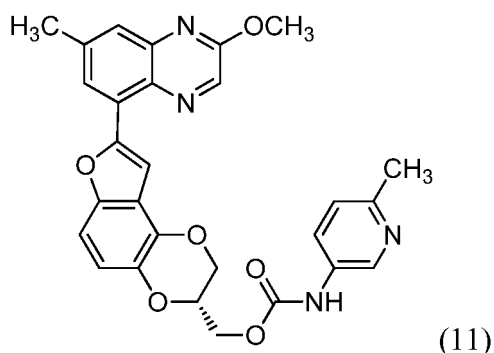


(10)

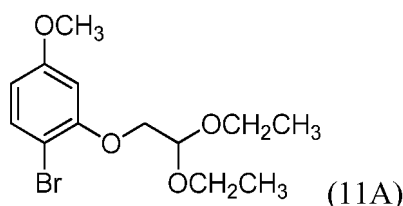
A una solución de piridin-3-amina (3,17 mg, 0,034 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,059 ml, 0,337 mmol), seguido de la adición de Intermedio 7L (16 mg, 0,034 mmol) en THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-80 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 10 (9,0 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,30 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,07-8,00 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,67-4,59 (m, 2H), 4,54-4,41 (m, 2H), 4,29 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,62 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,18 min, EM (IEN) m/z: 533,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 97 %.

EJEMPLO 11

(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo

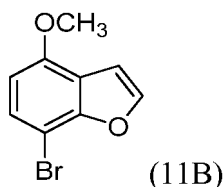


Intermedio 11A: 1-bromo-2-(2,2-dietoxietoxi)-4-metoxibenceno



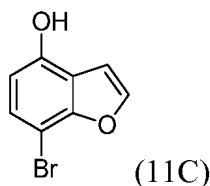
A una suspensión de hidruro sódico (60 %) (0,801 g, 20,02 mmol) en DMF (24 ml) se le añadió 2-bromo-5-metoxifenol (2,71 g, 13,35 mmol) en DMF (6,0 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después de que cesara el desprendimiento de hidrógeno (20 min en un baño de aceite a 60 °C), se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (2,510 ml, 16,68 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 11A (5,0 g, 14,10 mmol, rendimiento del 106 %) en forma de un aceite de color pardo claro. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J=2,9 Hz, 1H), 6,41 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 1H), 4,87 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,02 (d, J=5,3 Hz, 2H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,74-3,67 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,0 Hz, 6H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,04 min, EM (IEN) m/z: 275,0 y 277,0 (M-OEt)⁺.

Intermedio 11B: 7-bromo-4-metoxibenzofurano



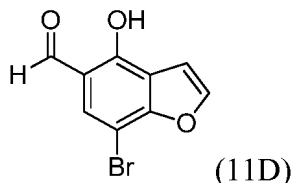
Una mezcla de Amberlyst-15 (5,0 g, 15,66 mmol) en clorobenceno (200 ml) se calentó a reflujo (temperatura del baño de aceite de 165 °C) para retirar agua mediante destilación azeotrópica. Se retiró el destilado hasta que el volumen restante en el matraz fue de aproximadamente 160 ml. Después, a esta mezcla se le añadió gota a gota durante 1,0 h una solución del Intermedio 11A (5,0 g, 15,66 mmol) en clorobenceno (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo con retirada constante de agua durante 0,5 h adicionales. La HPLC indicó una conversión completa de material de partida. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el Amberlyst-15 se retiró por filtración. El filtrado se concentró a alto vacío y se cargó directamente a una columna ISCO para la purificación. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 30 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 11B (2,31 g, 10,17 mmol, rendimiento del 64,9 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,59 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,38-7,32 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 6,92 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,60-6,54 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,98 min, EM (IEN) m/z: 226,8 y 228,8 (M+H)⁺.

Intermedio 11C: 7-bromobenzofuran-4-ol



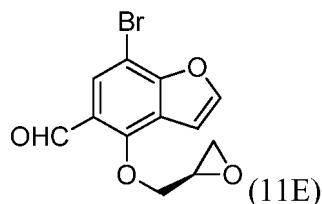
Al Intermedio 11B (2,3 g, 10,13 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió yoduro de tetrabutilamonio (3,93 g, 10,64 mmol). La mezcla se enfrió a -78°C , y se añadió gota a gota tricloruro de boro 1,0 M en heptano (22,29 ml, 22,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Después, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC y la TLC indicaron una finalización de la reacción. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico saturado y hielo, se agitó durante 20 min, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se recogió, se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 %, agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó sobre un cartucho de gel de sílice de 40 g que se eluyó con EtOAc al 5 % en hexanos durante 1 min, después un gradiente de 12 min del 5 % al 85 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 11C (2,0 g, 9,39 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,61 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,22 (s, 1H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,81 min, EM (IEN) m/z: Sin EM (M+H) $^{+}$.

Intermedio 11D: 7-bromo-4-hidroxibenzofuran-5-carbaldehído



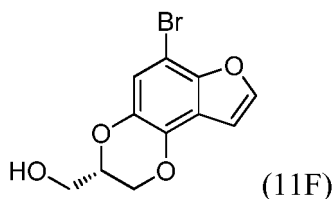
A una solución del Intermedio 11C (1,88 g, 8,83 mmol), se le añadieron cloruro de magnesio (1,633 g, 17,65 mmol), trietilamina (6,15 ml, 44,1 mmol) y paraformaldehído (1,325 g, 44,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80°C (baño de aceite) en argón durante 4,0 h y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1,0 N a pH 2,0, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min hasta que la solución turbia se volvió transparente. La mezcla se filtró a través de una capa de celite húmedo, la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 40 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 80 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 11D (1,8 g, 7,47 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 11,88 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,69 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,09 (d, $J=2,2$ Hz, 1H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,90 min, EM (IEN) m/z: Sin EM (M+H) $^{+}$.

Intermedio 11E: (R)-7-bromo-4-(oxiran-2-ilmetoxi)benzofuran-5-carbaldehído



A una solución del Intermedio 11D (1,91 g, 7,92 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron (R)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobenenosulfonato (2,260 g, 8,72 mmol) y Cs_2CO_3 (6,45 g, 19,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante una noche. La TLC indicó una finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado (2X), salmuera (2X) y se secó con sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se trituró con EtOAc/hexanos (1:3). El precipitado se recogió para dar el Intermedio 11E (1,93 g). El filtrado se concentró y se purificó adicionalmente con ISCO para dar producto adicional (60 mg). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 10,45 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,64 (dd, $J=11,0$, 2,9 Hz, 1H), 4,30 (dd, $J=11,0$, 5,9 Hz, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 2,95 (dd, $J=4,8$, 4,2 Hz, 1H), 2,79 (dd, $J=4,8$, 2,4 Hz, 1H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 2,87 min, EM (IEN) m/z: 297,0 y 299,0 (M+H) $^{+}$.

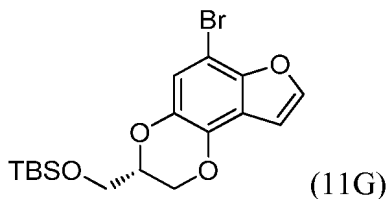
Intermedio 11F: (S)-(6-bromo-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il) metanol



A una suspensión agitada de Intermedio 11E (2,0 g, 6,73 mmol) en diclorometano (50 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadió mCPBA (2,285 g, 9,93 mmol). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,519 ml, 6,73 mmol) en diclorometano (8 ml). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La TLC indicó una finalización de la reacción. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de fosfato dipotásico 1,5 M, seguido de tiosulfito sódico al 10 % (25 ml), se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el formiato intermedio se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2,1 g).

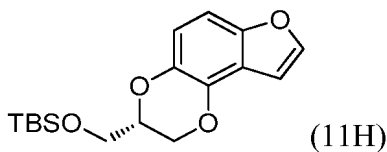
El formiato intermedio formiato se disolvió en MeOH (50 ml) y THF (20 ml). Se añadió K₂CO₃ (2,79 g, 20,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. Se retiró metanol al vacío. La mezcla en bruto se trató con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 15 % al 100 % en hexano durante 10 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 11F (1,8 g, 5,81 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J=11,0, 2,0 Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 2H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,82 min, EM (IEN) m/z: 285,0 y 287,0 (M+H)⁺.

Intermedio 11G: (R)-((6-bromo-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il) metoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano



A una solución en agitación de Intermedio 11F (1,8 g, 6,31 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (1,427 g, 9,47 mmol) e imidazol (0,774 g, 11,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La HPLC y la TLC indicaron una finalización de la reacción. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 2 min, después un gradiente de 10 min de EtOAc del 0 % al 25 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 11G (2,42 g, 5,76 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,86 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,43 (dd, J=10,9, 1,9 Hz, 1H), 4,21 (ddd, J=6,5, 4,5, 2,0 Hz, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,10 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,31 min, EM (IEN) m/z: 400,9 (M+H)⁺.

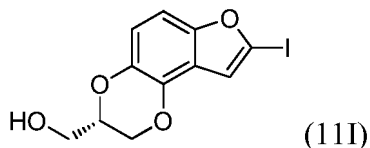
Intermedio 11H: (R)-*tert*-butil((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il) metoxi)dimetilsilano



Al Intermedio 11G (563 mg, 1,410 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (190 mg, 1,410 mmol) en argón, seguido de la adición de carbonato sódico 2,0 M (2,115 ml, 4,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en un globo de hidrógeno durante 30 min. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. El Pd/C se retiró por filtración. El filtrado se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 11H (429 mg, 1,339 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite de color transparente. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,52 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=8,8, 0,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, J=2,2, 0,9 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,23 (ddt, J=6,9, 4,6, 2,2 Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,95 (dd, J=10,7, 4,5 Hz, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,10 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,24 min, EM (IEN)

m/z: 321,2 (M+H)⁺.

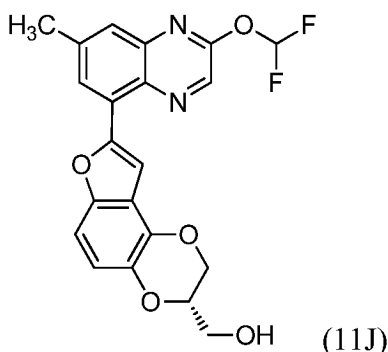
Intermedio 11I: (S)-(8-yodo-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metanol



A diisopropilamina (0,158 ml, 1,109 mmol) en THF (3,0 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi 1,6 N en hexanos (0,693 ml, 1,109 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió gota a gota el Intermedio 11H (237 mg, 0,740 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se añadió gota a gota (263 mg, 1,035 mmol) en THF (1,0 ml) hasta que persistió el color pardo (aprox. 1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h, después a temperatura ambiente durante 15 min. La HPLC y la CLEM indicaron una mezcla de dos compuestos, correspondientes a mono y diyodación. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con cloruro de amonio saturado (3,0 ml) y Na₂S₂O₃ al 10 % (4,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto (320 mg, 0,717 mmol) se agitó en acetonitrilo (9 ml), agua (1 ml) y TFA (0,110 ml, 1,434 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 10 min; después B al 100 % en 2 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 11I (70 mg, 0,211 mmol, rendimiento del 29,4 %) en forma de un aceite viscoso: RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,98-6,93 (m, 2H), 6,77 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,37 (dd, J=11,0, 2,0 Hz, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,95-3,82 (m, 2H); CL-EM: método A, TR = 1,90 min, EM (IEN) m/z: 355,0 (M+Na)⁺.

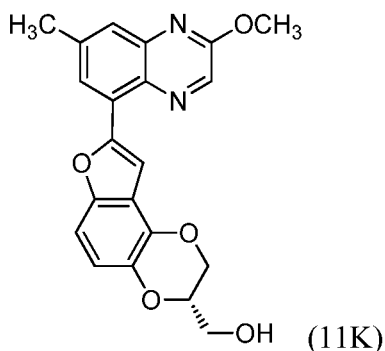
Intermedio 11J:

(S)-(8-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metanol



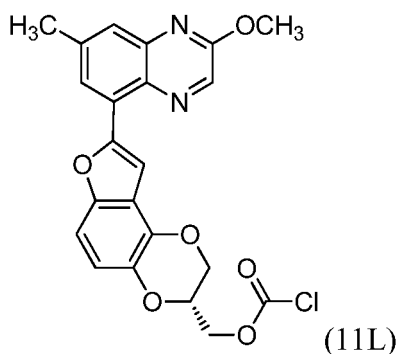
Al Intermedio I-1 (53,5 mg, 0,211 mmol), Intermedio 11I (70 mg, 0,211 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,61 mg, 10,54 μmol) se les añadieron tolueno (1,8 ml) y EtOH (0,6 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A continuación, se añadió carbonato sódico (2 M, 0,184 ml, 0,369 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO durante la purificación. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 5 % al 60 % en hexano durante 12 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 11J (63 mg, 0,152 mmol, rendimiento del 72,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: Método A, B del 40 al 100 %. TR = 2,10 min, EM (IEN) m/z: 415,0 (M+H)⁺.

Intermedio 11K: (S)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4] dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metanol



Al Intermedio 11J (63 mg, 0,152 mmol) disuelto en THF (2 ml) y MeOH (1,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico 4,3 M en MeOH (0,177 ml, 0,760 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1,0 N (0,608 ml, 0,608 mmol), se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el Intermedio 11K (54 mg, 0,140 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,53 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,49 (dd, J=11,0, 1,9 Hz, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 2,64 (s, 3H); CL-EM: Método A, B del 40 al 100 %. TR = 2,11 min, EM (IEN) m/z: 379,2 (M+H)⁺.

Intermedio 11L: cloroformiato de [(11R)-4-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5,10,13-trioxatriciclo[7.4.0.0^{2,6}]trideca-1(9),2(6),3,7-tetraen-11-il]metilo



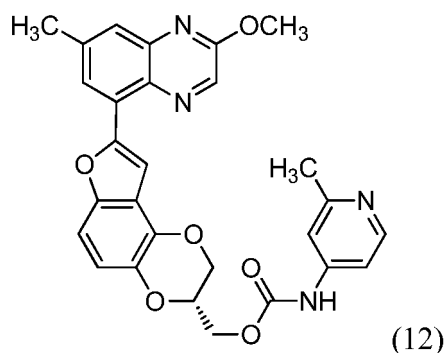
A una solución del Intermedio 11K (54 mg, 0,143 mmol) en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,403 ml, 0,571 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. EL disolvente se retiró completamente a alto vacío para dar el Intermedio 11L (60 mg, 0,136 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,40 min, EM (IEN) m/z: 441,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 11:

A una solución de 6-metilpiridin-3-amina (14,72 mg, 0,136 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,048 ml, 0,272 mmol), seguido de la adición de Intermedio 11L (14,72 mg, 0,136 mmol) en THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-80 % durante 17 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 11 (5,0 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,06 (d, J=3,9 Hz, 2H), 8,02 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,63-4,57 (m, 2H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,26 (dd, J=11,7, 7,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,40 min, EM (IEN) m/z: 513,3 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 12

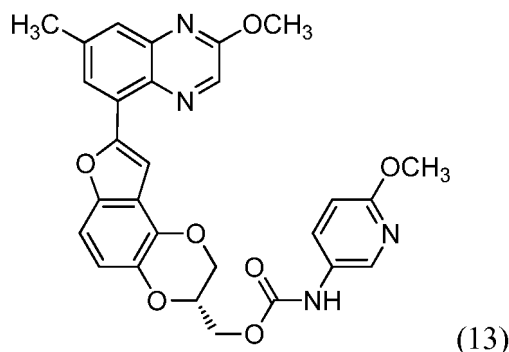
(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo



A una solución de 2-metilpiridin-4-amina (14,72 mg, 0,136 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,048 ml, 0,272 mmol), seguido de la adición de Intermedio 11L (14,72 mg, 0,136 mmol) en THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-80 % durante 16 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 12 (11,0 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,25 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53 (d, J=6,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,21 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,66-4,56 (m, 3H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,28 (dd, J=11,3, 7,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,61 (s, 6H); CL-EM: método H, TR = 2,04 min, EM (IEN) m/z: 513,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 13

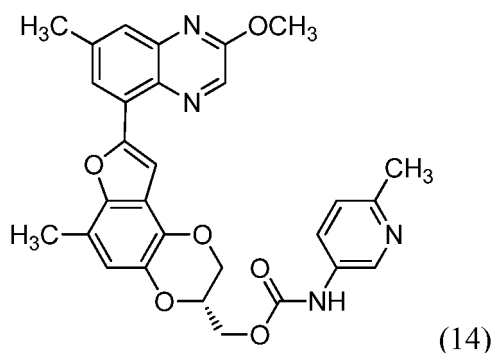
(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo



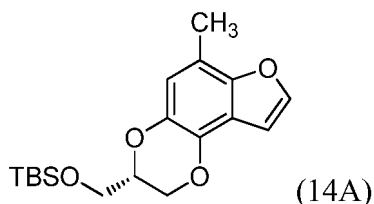
A una solución de 6-metoxipiridin-3-amina (16,90 mg, 0,136 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,048 ml, 0,272 mmol), seguido de la adición de Intermedio 11L (16,90 mg, 0,136 mmol) en THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 60-100 % durante 16 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 13 (6,7 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,07 (s a, 2H), 7,80 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 2H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,25 (dd, J=11,0, 7,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,43 min, EM (IEN) m/z: 529,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 14

(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo



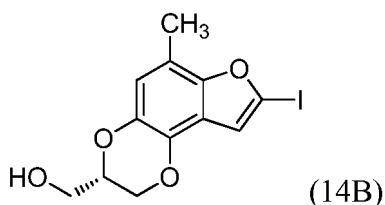
Intermedio 14A: (R)-*tert*-butildimetil((6-metil-2,3-dihidro-[1,4] dioxino [2,3-e] benzofuran-3-il)metoxi)silano



A un vial de microondas que contenía aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (25,4 mg, 0,031 mmol), se le añadió el Intermedio 11G (355 mg, 0,889 mmol) en THF (5,0 ml). Se añadió gota a gota dimetil cinc 2,0 M en tolueno (0,889 ml, 1,778 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 78 °C durante 2,0 h con agitación. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. Después de esto, se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó mediante la adición gota a gota de HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 25 % en hexano durante 12 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 14A (268 mg, 0,800 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,53 (d, J=1,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,41 (dd, J=11,0, 2,2 Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,93 (dd, J=10,7, 4,7 Hz, 1H), 3,81 (dd, J=10,7, 6,9 Hz, 1H), 2,42 (d, J=0,8 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,10 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,30 min, EM (IEN) m/z: 335,2 (M+H)⁺.

Intermedio 14B:

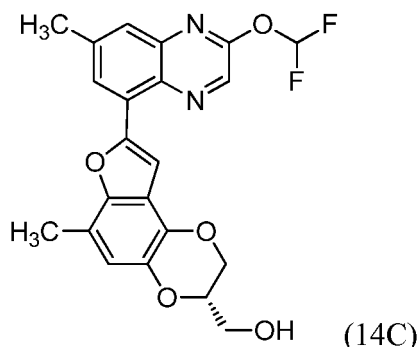
(S)-(8-yodo-6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metanol



A diisopropilamina (0,230 ml, 1,614 mmol) en THF (3,0 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi 1,6 N en hexanos (1,009 ml, 1,614 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió gota a gota el Intermedio 14A (360 mg, 1,076 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se añadió gota a gota (382 mg, 1,507 mmol) en THF (1,0 ml) hasta que persistió el color pardo (aprox. 1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h, después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con cloruro de amonio saturado (3,0 ml) y Na₂S₂O₃ al 10 % (4,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto (480 mg, 1,043 mmol) se agitó en acetonitrilo (9 ml), agua (1 ml) y TFA (0,056 ml, 0,730 mmol) durante el fin de semana. El disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 40-100 % en 10 min; después B al 100 % en 2 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 14B (480 mg, 1,043 mmol). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,92 (s, 1H), 6,56 (d, J=0,9 Hz, 1H), 4,33 (dd, J=11,1, 2,1 Hz, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 2H), 2,36 (d, J=0,7 Hz, 3H); CL-EM: método A, TR = 2,00 min, EM (IEN) m/z: 369,0 (M+Na)⁺.

Intermedio 14C:

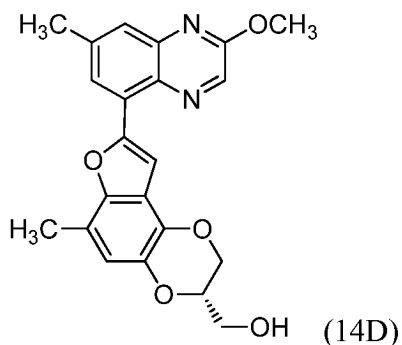
(S)-(8-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino [2,3-e]benzofuran-3-il)metanol



- 5 Al Intermedio I-1 (66,0 mg, 0,260 mmol), Intermedio 14B (90 mg, 0,260 mmol) y al aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (10,62 mg, 0,013 mmol) se les añadieron tolueno (1,8 ml) y EtOH (0,6 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,228 ml, 0,455 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO durante la purificación. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 5 % al 60 % en hexano durante 10 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 14C (65 mg, 0,152 mmol, rendimiento del 58,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: Método A, B del 40 al 100 %. TR = 2,22 min, EM (IEN) m/z: 429,1 (M+H)⁺.

Intermedio 14D:

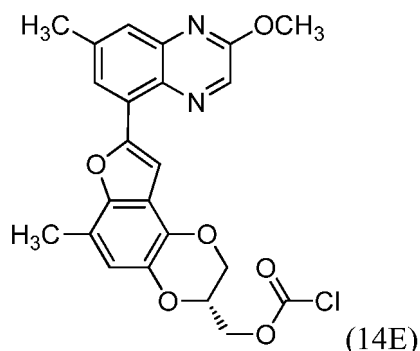
(S)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metanol



- 20 Al Intermedio 14C (65 mg, 0,152 mmol) disuelto en THF (2 ml) y MeOH (1,0 ml) a temperatura ambiente, se le añadió metóxido sódico 4,3 M en MeOH (0,176 ml, 0,759 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1,0 N (0,607 ml, 0,607 mmol), se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el Intermedio 14D (54 mg, 0,132 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de una película de color amarillo. Esto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,10 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, J=0,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J=0,8 Hz, 1H), 5,13 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, J=11,1, 2,1 Hz, 1H), 4,17 (dd, J=11,1, 7,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); CL-EM: Método A, B del 40 al 100 %. TR = 2,27 min, EM (IEN) m/z: 393,2 (M+H)⁺.

30 Intermedio 14E:

carbonoclorhidrato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo



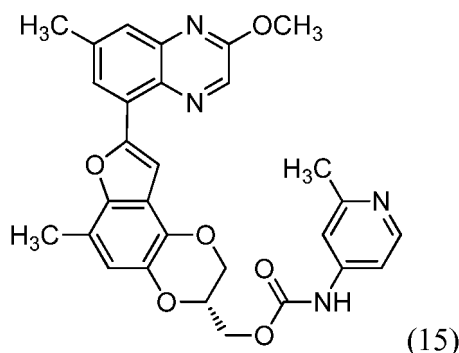
A una solución del Intermedio 14D (54 mg, 0,138 mmol) en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,388 ml, 0,550 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a alto vacío para dar el Intermedio 14E (60 mg, 0,132 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: Método A, B del 50 al 100 %. TR = 2,20 min, EM (IEN) m/z: 455,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 14:

A una solución de 6-metilpiridin-3-amina (14,26 mg, 0,132 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,046 ml, 0,264 mmol), seguido de la adición de Intermedio 14E (14,26 mg, 0,132 mmol) en THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-90 % durante 16 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 14 (5,3 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,59-4,52 (m, 2H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,23 (dd, J=11,6, 7,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,13 min, EM (IEN) m/z: 527,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 95 %.

EJEMPLO 15

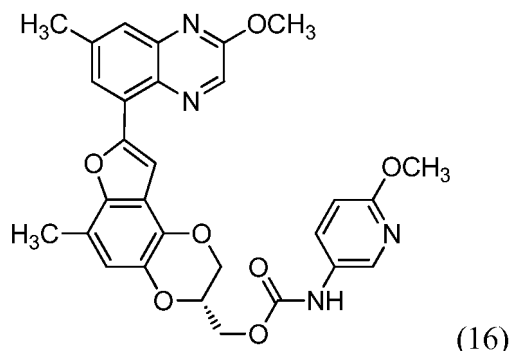
(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]benzofuran-3-il)metilo



A una solución de 2-metilpiridin-4-amina (14,26 mg, 0,132 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,046 ml, 0,264 mmol), seguido de la adición de Intermedio 14E (14,26 mg, 0,132 mmol) en THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 65-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 15 (12,9 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,43 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, J=5,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,61-4,51 (m, 3H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,24 (dd, J=11,3, 6,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,15 min, EM (IEN) m/z: 527,3 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 97 %.

EJEMPLO 16

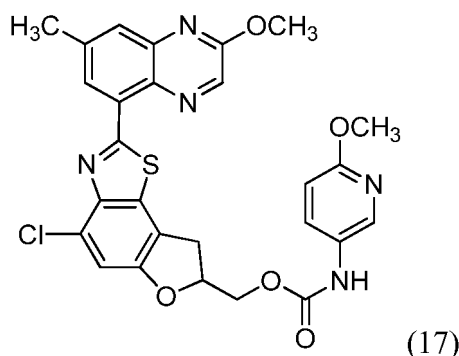
(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]benzofuran-3-il)metilo



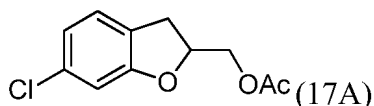
A una solución de 6-metoxipiridin-3-amina (16,38 mg, 0,132 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,046 ml, 0,264 mmol), seguido de la adición de Intermedio 14E (16,38 mg, 0,132 mmol) en THF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 60-100 % durante 16 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 16 (8,9 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,83-6,78 (m, 2H), 4,54 (d, J=9,6 Hz, 2H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,21 (dd, J=11,6, 7,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,73 min, EM (IEN) m/z: 543,5 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 95 %.

EJEMPLO 17

((6-metoxipiridin-3-il)carbamato de 4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo

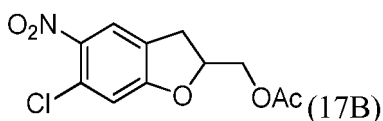


Intermedio 17A: (6-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)macetato de etilo



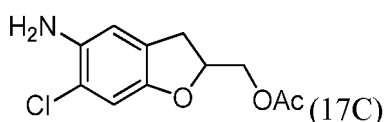
A una solución de (6-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (0,735 g, 3,98 mmol) en THF (9 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota TEA (1,387 ml, 9,95 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,354 ml, 4,98 mmol) en THF (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC indicó una finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0% al 40% en hexano durante 12 min usando un cartucho de cromatografía ultrarrápida de sílice 24 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 17A (0,9 g, 3,97 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,06 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J=1,9 Hz, 1H), 5,07-4,98 (m, 1H), 4,32 (dd, J=12,1, 3,6 Hz, 1H), 4,21 (dd, J=11,8, 6,9 Hz, 1H), 3,27 (dd, J=15,8, 9,5 Hz, 1H), 2,94 (ddd, J=15,7, 7,2, 0,8 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,94 min, EM (IEN) m/z: 227,0 (M+H)⁺.

Intermedio 17B: (6-cloro-5-nitro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)macetato de etilo



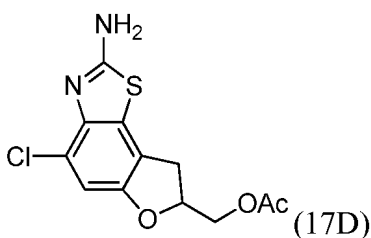
A una solución del Intermedio 17A (0,9 g, 3,97 mmol) en ácido acético (3 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (0,927 ml, 19,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y después a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó con agua enfriada con hielo/EtOAc. La capa orgánica se lavó con fosfato dipotásico 1,5 M (3X) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 60 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 24 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 17B (0,611 g, 2,249 mmol, rendimiento del 56,6 %): RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,86 (t, J=1,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,18 (dddd, J=9,6, 7,1, 6,1, 3,6 Hz, 1H), 4,37 (dd, J=12,4, 3,6 Hz, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,38 (ddd, J=16,2, 9,6, 1,1 Hz, 1H), 3,06 (ddd, J=16,2, 7,2, 1,1 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,90 min, EM (IEN) m/z: 272,0 (M+H)⁺.

Intermedio 17C: (5-amino-6-cloro-2,3-dihydrobenzofuran-2-il)macetato de etilo



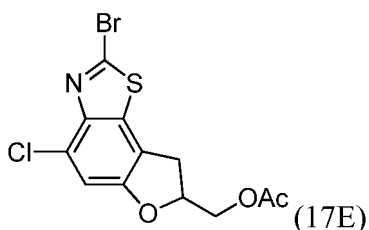
A una solución del Intermedio 17B (0,61 g, 2,246 mmol) en MeOH (6) y THF (4) enfriado con un baño de agua, se le añadió cloruro de amonio (1,922 g, 35,9 mmol) y polvo de cinc (1,174 g, 17,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró MeOH al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc/fosfato dipotásico 1,5 M y se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. La mezcla se filtró a través de una capa de celite húmedo para retirar material insoluble. El filtrado se recogió, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 5 % al 85 % en hexano durante 10 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 17C (0,49 g, 2,028 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo el cual se volvió sólido después de dejarlo en reposo a temperatura ambiente. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 6,79-6,76 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,29-4,24 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,94 (ddd, J=16,0, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,6 min, EM (IEN) m/z: 242,1 (M+H)⁺.

Intermedio 17D: (2-amino-4-cloro-7,8-dihydrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



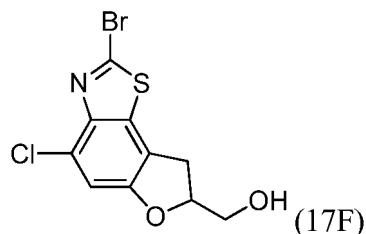
Al Intermedio 17C (0,49 g, 2,028 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió tiocianato de amonio (0,232 g, 3,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota tribromuro de benciltrimetilamonio (0,830 g, 2,129 mmol) en acetonitrilo (4 ml) (5 min). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. La mayoría del acetonitrilo se retiró al vacío. La mezcla se diluyó con EtOAc/THF/bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se retiró por filtración sobre una capa de celite húmedo. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se trituró con EtOAc/hexanos (1:3). El Intermedio 17D (0,42 g, 1,406 mmol, rendimiento del 69,3 %) se recogió en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,99 (dd, J=16,0, 7,4 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,68 min, EM (IEN) m/z: 299,1 (M+H)⁺.

Intermedio 17E: (2-bromo-4-cloro-7,8-dihydrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



Se añadió nitrito de *terc*-butilo (0,325 ml, 2,460 mmol) a bromuro de cobre (II) (0,534 g, 2,390 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Una suspensión del Intermedio 17D (0,42 g, 1,406 mmol) en acetonitrilo seco (6 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. Se retiró acetonitrilo al vacío, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2X), bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 5 % al 50 % en hexano durante 12 min usando un cartucho de cromatografía ultrarrápida de sílice 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 17E (0,36 g, 0,993 mmol, rendimiento del 70,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,03 (s, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,28 (dd, *J*=12,1, 6,3 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J*=15,7, 9,6 Hz, 1H), 3,08 (dd, *J*=15,7, 7,2 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,01 min, EM (IEN) *m/z*: 364,0 y 366,0 (M+H)⁺.

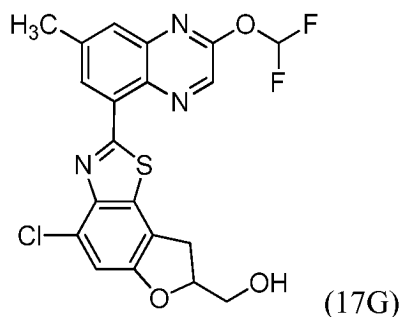
Intermedio 17F: (2-bromo-4-cloro-7,8-dihidrobencofuro[5,4-*d*]tiazol-7-il)metanol



Al Intermedio 17E (0,36 g, 0,993 mmol) disuelto en THF (3,0 ml) y enfriado con un baño de hielo se le añadió NaOH 1,0 N (1,261 ml, 1,261 mmol). Después de 2 min agitándose, se añadió gota a gota MeOH (0,8 ml). Después de otros 20 min agitándose a 0 °C, la HPLC indicó una finalización de la reacción. Se añadió HCl 1,0 N (1,0 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc/THF/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 17F (0,3 g, 0,936 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,01 (s, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 3,95 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,32 (dd, *J*=15,7, 9,6 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J*=15,7, 7,4 Hz, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,86 min, EM (IEN) *m/z*: 322,0 y 324,0 (M+H)⁺.

Intermedio 17G:

(4-cloro-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobencofuro[5,4-*d*]tiazol-7-il)metanol



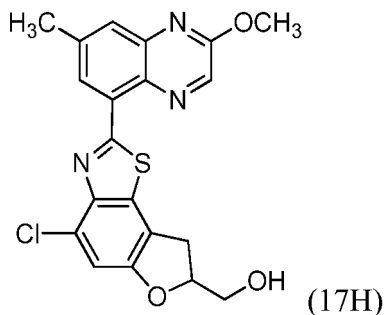
Al Intermedio I-1 (79 mg, 0,312 mmol), el Intermedio 17F (100 mg, 0,312 mmol) y aducto PdCl₂ PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,19 mg, 0,012 mmol) se les añadieron tolueno (2,25 ml) y EtOH (0,75 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A la mezcla se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,312 ml, 0,624 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 45 min. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc/agua. El material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en

bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 5 % al 75 % en hexano durante 10 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 17G (88 mg, 0,196 mmol, rendimiento del 62,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,13 min, EM (IEN) m/z: 450,1 (M+H)⁺.

5

Intermedio 17H:

(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



10

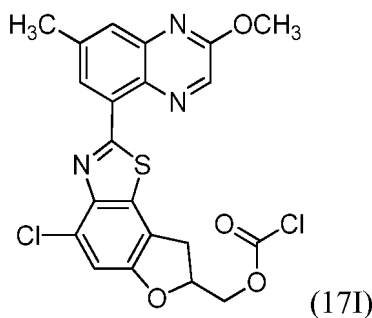
Al Intermedio 17G (88 mg, 0,196 mmol) disuelto en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico 4,0 M en MeOH (0,245 ml, 0,978 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0,5 N (2,0 ml), se diluyó con EtOAc/THF/agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó y se concentró para dar el Intermedio 17H (80 mg, 0,193 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,10-5,06 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,42 (dd, J=15,7, 9,6 Hz, 1H), 3,19 (dd, J=15,7, 7,2 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,15 min, EM (IEN) m/z: 414,1 (M+H)⁺.

15

20

Intermedio 17I:

carbonoclorhidrato de (4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



25

A una suspensión del Intermedio 17H (80 mg, 0,193 mmol) en THF (4,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,545 ml, 0,773 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La HPLC y CLEM indicó que la mezcla de reacción estaba aprox. completa al 70 %. El disolvente se retiró completamente a alto vacío para dar el Intermedio 17I (90 mg, 0,094 mmol, rendimiento del 48,9 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: Método A, B del 40 al 100 %. TR = 2,56 min, EM (IEN) m/z: 476,1 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 17:

35

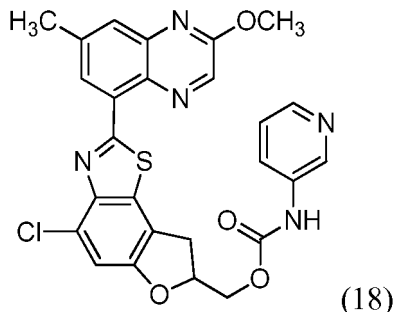
A una solución de 6-metoxipiridin-3-amina (18,76 mg, 0,151 mmol) en DMF (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,053 ml, 0,302 mmol), seguido de la adición del Intermedio 17I (18 mg, 0,038 mmol) en DMF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 65-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 17 (3,5 mg, 5,90 μmol, rendimiento del 15,60 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,33 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,47 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,33 (dd, J=11,8, 6,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,79 (s a, 3H), 3,57 (dd, J=16,1, 9,8 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,52 min, EM (IEN) m/z: 564,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 95 %.

40

45

EJEMPLO 18

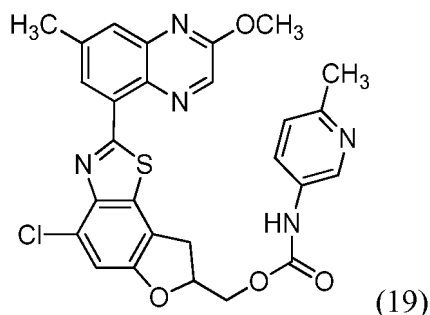
piridin-3-ilcarbamato de (4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución de piridin-3-amina (14,23 mg, 0,151 mmol) en DMF (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,053 ml, 0,302 mmol), seguido de la adición de Intermedio 171 (18 mg, 0,038 mmol) en DMF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 18 (4,2 mg, 7,31 μ mol, rendimiento del 19,36 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,51 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 4,39 (dd, $J=12,1,6,9$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,26 (dd, $J=15,7, 7,5$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,78 min, EM (IEN) m/z : 534,1 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 93 %.

EJEMPLO 19

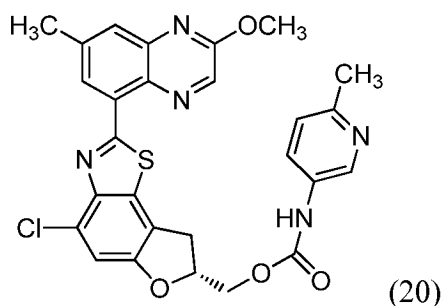
(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



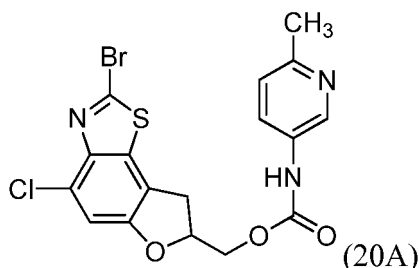
A una solución de 6-metilpiridin-3-amina (16,35 mg, 0,151 mmol) en DMF (0,8 ml) se le añadió DIEA (0,053 ml, 0,302 mmol), seguido de la adición de Intermedio 171 (18 mg, 0,038 mmol) en DMF (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 19 (3,4 mg, 5,96 μ mol, rendimiento del 15,76 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,35 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,81 min, EM (IEN) m/z : 549,2 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 20

(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 20A: (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (2-bromo-4-cloro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



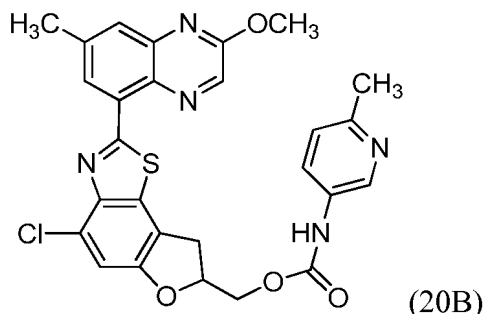
5

A una solución del Intermedio 17F (195 mg, 0,608 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió DIEA (0,351 ml, 2,007 mmol) seguido de fosgeno al 15 % en tolueno (0,858 ml, 1,217 mmol) a 0 °C. Después de 30 min agitándose a 0 °C, la mezcla de reacción se concentró hasta sales de color blanco. Las sales de color blanco se reabsorbieron en THF (5,0 ml), se añadió 6-metilpiridin-3-amina (92 mg, 0,852 mmol), seguido de DIEA (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 10 % al 100 % en hexano durante 12 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 20A (225 mg, 0,495 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,35 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,88 (s a, 1H), 5,27-5,20 (m, 1H), 4,51 (dd, J=12,0, 3,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J=12,0, 5,9 Hz, 1H), 3,42 (dd, J=15,7, 9,9 Hz, 1H), 3,14 (dd, J=15,7, 7,2 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H); CL-EM: método H. TR = 0,74 min, EM (IEN) m/z: 456,0 y 458,0 (M+H)⁺.

15

20 Intermedio 20B:

(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



25

Al Intermedio 1-9 (47,9 mg, 0,220 mmol), Intermedio 20A (100 mg, 0,220 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,98 mg, 11,00 μmol) se les añadieron tolueno (2,4 ml) y EtOH (0,8 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (2 M, 0,220 ml, 0,440 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 45 min. La HPLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna ISCO para purificación. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 85 % en CH₂Cl₂ durante 10 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el producto en bruto (100 mg) que se purificó adicionalmente por HPLC prep. (método A, B al 40-100 % en 10 min; después B al 100 % en 2 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Intermedio 20B (73 mg, 0,133 mmol, rendimiento del 60,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,82 (s, 1H),

35

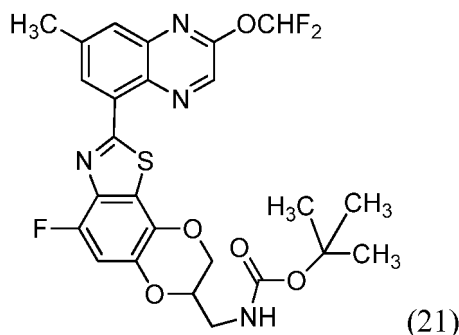
7,25 (s, 1H), 5,35 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); CL-EM: método H, TR = 2,81 min, EM (IEN) m/z: 549,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 20:

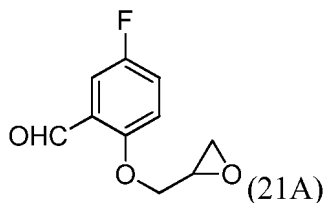
El Intermedio 20B (73 mg, 0,133 mmol) se sometió a SFC quiral para la separación usando las siguientes condiciones: Instrumento: Burger Multigram II SFC; Columna: Chiralpak IB, 30 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 40 % / CO₂ al 60 %; Condiciones de flujo: 85 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm. Detalles de la inyección: 1 ml de 12 mg/ml en MeOH/THF 1:1. Las fracciones de elución rápida (primer pico, TR = 13,5 min) se concentraron y se liofilizaron para dar el Ejemplo 20 (31 mg, 0,055 mmol): RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 8,99 (s a, 1H), 8,74 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 5,30-5,23 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,50 (dd, $J=15,5, 9,8$ Hz, 1H), 3,26 (dd, $J=15,4, 7,4$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); CL-EM: Método A, B del 40 al 100 %. TR = 1,91 min, EM (IEN) m/z: 548,3 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): 98 %.

EJEMPLO 21

((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

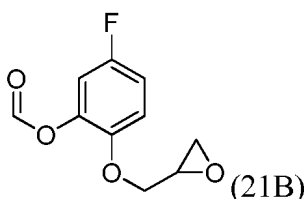


Intermedio 21A: 5-fluoro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)benzaldehído



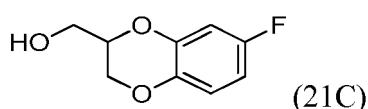
A una solución de 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (1,1 g, 7,85 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (5,63 g, 17,27 mmol), seguido de 2-(bromometil)oxirano (1,210 ml, 14,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y a 50 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 21A (1,5 g, 7,65 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite de color transparente. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 10,49 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=8,0, 3,3$ Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,01 (dd, $J=9,1, 3,9$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J=11,0, 2,8$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J=11,1, 5,9$ Hz, 1H), 3,42 (ddt, $J=5,7, 4,1, 2,8$ Hz, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,81 (dd, $J=4,8, 2,6$ Hz, 1H); RMN ¹⁹F (471 MHz, -d) δ -121,54 (s, 1F); CL-EM: método H, TR = 1,44 min, EM (IEN) m/z: 219,0(M+Na)⁺.

Intermedio 21B: formiato de 5-fluoro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenilo



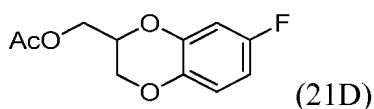
A una solución en agitación de Intermedio 21A (1,5 g, 7,65 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió mCPBA (2,419 g, 10,51 mmol). Se añadió ácido trifluoroacético (0,589 ml, 7,65 mmol) en diclorometano (5,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,0 h. La TLC indicó la finalización de la reacción. Se añadió tiosulfito sódico al 10 % (10,0 ml) para interrumpir la reacción. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc/bicarbonato sódico saturado. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secaron con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 21B (1,33 g, 5,33 mmol, rendimiento del 69,7 %) en forma de un aceite incoloro (pureza aprox. 85 %). RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,28 (s, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,92 (dd, J=8,1, 2,9 Hz, 1H), 4,27 (dd, J=11,3, 2,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, J=11,3, 5,8 Hz, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,91 (dd, J=4,8, 4,3 Hz, 1H), 2,73 (dd, J=5,0, 2,8 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (471 MHz, CLOROFORMO-d) δ -119,97 (s, 1F); CL-EM: método H, TR = 1,35 min, EM (IEN) m/z: no ionizó. (M+H)⁺.

Intermedio 21C: (7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metanol



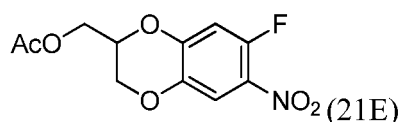
Al Intermedio 21B (1,3 g, 6,13 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió carbonato potásico (2,79 g, 20,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,0 h. La HPLC y la TLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla se trató con HCl 1,0 N (20 ml). El metanol se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 24 g de gel de sílice que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 21C (1,1 g, 5,97 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 6,83 (dd, J=8,8, 5,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, J=9,4, 3,0 Hz, 1H), 6,61-6,56 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H); RMN ¹⁹F (471 MHz, cloroformo-d) δ -121,14 (s, 1F); CL-EM: método H, TR = 1,45 min, EM (IEN) m/z: no ionizó

Intermedio 21D: (7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



A una solución del Intermedio 21C (1,1 g, 5,97 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se le añadió TEA (2,081 ml, 14,93 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,531 ml, 7,47 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 2,0 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1,0 N, bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 24 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 18 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 21D (1,25 g, 5,53 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 6,83 (dd, J=8,8, 5,5 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=9,2, 2,9 Hz, 1H), 6,59 (ddd, J=8,9, 8,1, 3,0 Hz, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,33 (dd, J=6,9, 5,2 Hz, 2H), 4,28 (dd, J=11,6, 2,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, J=11,6, 6,9 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, CLOROFORMO-d) δ -120,90 (s, 1F); CL-EM: método H, TR = 1,74 min, EM (IEN) m/z: 249,0 (M+Na)⁺.

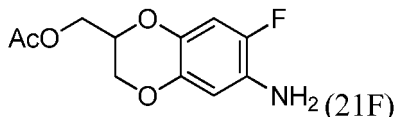
Intermedio 21E: (7-fluoro-6-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



A una solución del Intermedio 21D (1,25 g, 5,53 mmol) en ácido acético (2,0 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (1,032 ml, 22,10 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,0 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo/EtOAc. El acuoso se retiró y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (3X) y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 21E (1,4 g, 5,16 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,71 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,53 (dtd, J=7,3, 5,0, 2,5 Hz, 1H), 4,41-4,33

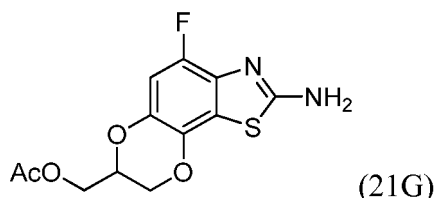
(m, 3H), 4,16-4,09 (m, 1H), 2,15 (s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, cloroformo-d) δ -122,90 (s, 1F); CL-EM: método H, TR = 1,73 min, EM (IEN) m/z: 294,0 (M+Na) $^{+}$.

Intermedio 21F: (6-amino-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



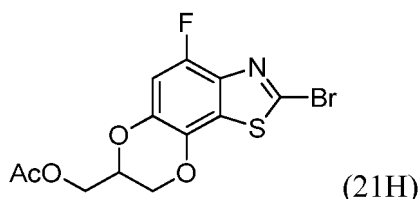
A una solución del Intermedio 21E (1,2 g, 4,97 mmol, rendimiento del 96 %) en acetato de etilo (15 ml) en argón, se le añadió Pd al 10 %/C (0,414 g, 5,16 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 4,0 h. La HPLC y la TLC indicaron una finalización de reacción. El Pd/C se retiró por filtración. El filtrado se concentró para dar el Intermedio 21F (1,2 g, 4,97 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-d) δ 6,63 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,35-4,22 (m, 4H), 4,01 (dd, $J=11,3$, 6,9 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, cloroformo-d) δ -141,10 (s, 1F); CL-EM: método H, TR = 0,94 min, EM (IEN) m/z: 242,0 (M+H) $^{+}$.

Intermedio 21G: (2-amino-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



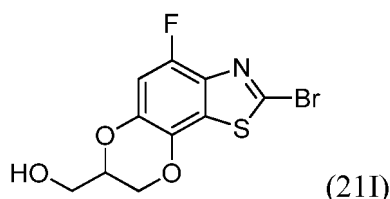
Al Intermedio 21F (147 mg, 0,609 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió tiocianato de amonio (69,6 mg, 0,914 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota tribromuro de benciltrimetilamonio (238 mg, 0,609 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) (5 min). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 21G (165 mg, 0,553 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-d) δ 6,74 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 5,67 (s a, 2H), 4,47-4,42 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 3H), 4,19-4,14 (m, 1H), 2,15 (s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, cloroformo-d) δ -133,23 (s, 1F); CL-EM: método H, TR = 1,38 min, EM (IEN) m/z: 299,0 (M+H) $^{+}$.

Intermedio 21H: (2-bromo-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



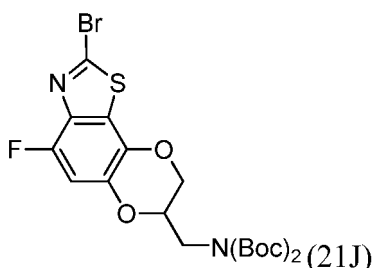
Se añadió nitrito de *tert*-butilo (0,806 ml, 6,10 mmol) a bromuro de cobre (II) (1,324 g, 5,93 mmol) en acetonitrilo (15 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una suspensión del Intermedio 21G (1,04 g, 3,49 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se retiró acetonitrilo al vacío, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N (2X), bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 21H (1,26 g, 3,48 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-d) δ 6,87 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,44 (dd, $J=11,4$, 2,3 Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,19 (dd, $J=11,6$, 7,2 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, cloroformo-d) δ -128,77 (s, 1F); CL-EM: método H, TR = 2,00 min, EM (IEN) m/z: 362,0 y 364,0 (M+H) $^{+}$.

Intermedio 21I: (2-bromo-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



Al Intermedio 21H (1,15 g, 3,18 mmol) en THF (14 ml) enfriado con un baño de hielo se le añadió NaOH al 1,0 N (3,81 ml, 3,81 mmol). Después de 10 min agitándose, se añadió MeOH (2,0 ml). Después de otros 20 min agitándose a 0 °C, Se añadió HCl 1,0 N (6,0 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc/THF/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 21I (1,07 g, 3,34 mmol, rendimiento del 105 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 6,84 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=11,4, 2,3 Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,19 (dd, J=11,4, 7,6 Hz, 1H), 3,86-3,78 (m, 2H); RMN ¹⁹F (471 MHz, metanol-d₄) δ -130,37 (s, 1F); CL-EM: método H, TR = 1,80 min, EM (IEN) m/z: 320,0 y 322,0 (M+H)⁺.

Intermedio 21J: N-([4-bromo-7-fluoro-10,13-dioxa-3-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,6}]]trideca-1(9),2(6),4,7-tetraen-11-il)metil)-N-[(*tert*-butoxi)carbonil]carbamato de *tert*-butilo



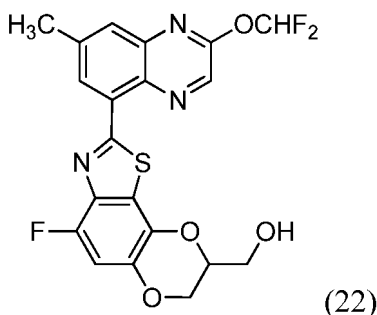
Una solución de DIAD (0,182 ml, 0,937 mmol) en THF (2 ml) se añadió a una solución de iminodicarboxilato de di-*tert*-butilo (204 mg, 0,937 mmol), Intermedio 21I (100 mg, 0,312 mmol) y trifetilfosfina (246 mg, 0,937 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM y NaHCO₃ saturado, se extrajo con DCM, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-30 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 21J (120 mg, 0,116 mmol, rendimiento del 37,0 %). RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,90 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,45 (t, J=7,84 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=0,83, 7,43 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,41-1,46 (m, 18H). CL-EM: método C, TR = 2,45 min, EM (IEN) m/z: 419 y 421 [M-Boc]⁺.

Ejemplo 21:

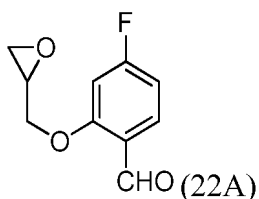
Al Intermedio I-1 (38,8 mg, 0,116 mmol), Intermedio 21J (120 mg, 0,116 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,72 mg, 5,78 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml), EtOH (0,25 ml) y carbonato sódico (0,116 ml, 2 M, 0,231 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 40 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El insoluble se retiró por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en una columna ISCO de 12 g la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de diclorometano del 0 % al 75 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. La muestra se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa (método D, B al 55-95 % durante 10 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 21 (3,1 mg, 5,65 μmol, rendimiento del 4,89 %). RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,83-7,49 (m, 2H), 6,84 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,47 (dd, J=11,6, 1,9 Hz, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,10 (dd, J=11,0, 7,7 Hz, 1H), 3,47-3,42 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). CL-EM: método C, TR = 2,88 min, EM (IEN) m/z: 649,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 22

(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-8-il)metanol



Intermedio 22A: 4-fluoro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)benzaldehído



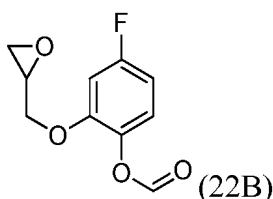
5

A una solución de 4-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (1,9 g, 13,56 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (9,72 g, 29,8 mmol) seguido de 2-(bromometil)oxirano (2,090 ml, 24,41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después a 50 °C durante 1,5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 120 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 22A (2,6 g, 13,25 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 10,36 (d, J=0,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=8,6, 6,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J=11,1, 2,3 Hz, 1H), 6,89-6,79 (m, 1H), 4,52 (dd, J=11,4, 2,3 Hz, 1H), 4,03 (dd, J=11,6, 6,3 Hz, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 2,92 (dd, J=4,8, 4,3 Hz, 1H), 2,81 (dd, J=4,9, 2,7 Hz, 1H). CL-EM: método C, TR = 1,42 min, EM (IEN) m/z: No (M+H)⁺.

10

15

Intermedio 22B: formiato de 4-fluoro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenilo



20

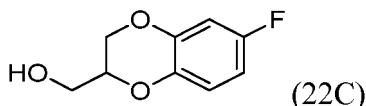
A una solución en agitación de Intermedio 22A (2,6 g, 13,25 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió mCPBA (4,19 g, 18,22 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (1,021 ml, 13,25 mmol) en diclorometano (5,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,0 h. La TLC indicó la finalización de la reacción. Se añadió tiosulfato sódico al 10 % (10,0 ml) para interrumpir la reacción. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc/bicarbonato sódico saturado. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 120 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 22B (2,7 g, 11,45 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,11 (dd, J=8,8, 5,8 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=10,4, 2,8 Hz, 1H), 6,77-6,68 (m, 1H), 4,37 (dd, J=11,6, 2,3 Hz, 1H), 3,93 (dd, J=11,5, 6,2 Hz, 1H), 2,86 (t, J=4,5 Hz, 1H), 2,73 (dd, J=4,9, 2,7 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, metanol-d₄) δ -117,05 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 1,39 min, EM (IEN) m/z: 235 (M+Na)⁺.

25

30

35

Intermedio 22C: (6-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-2-il)metanol

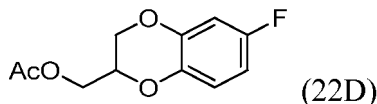


Al Intermedio 22B (2,7 g, 11,45 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió carbonato potásico (5,22 g, 37,8 mmol). La

40

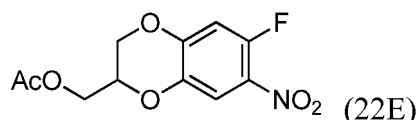
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó una finalización de reacción. La mezcla se trató con HCl 1,0 N (40 ml). El metanol se retiró al vacío. El material residual se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 120 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 22C (1,72 g, 9,34 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 6,83 (dd, J=9,0, 5,4 Hz, 1H), 6,63-6,51 (m, 2H), 4,32 (dd, J=11,4, 2,3 Hz, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,75 (t, J=4,4 Hz, 2H). CL-EM: método C, TR = 1,51 min, EM (IEN) m/z: No (M+H)⁺.

Intermedio 22D: (6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



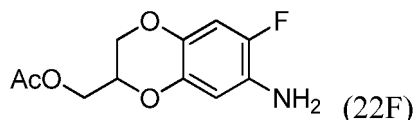
A una solución del Intermedio 22C (1,72 g, 9,34 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se le añadió TEA (3,25 ml, 23,35 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,830 ml, 11,67 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, después a temperatura ambiente durante 2,0 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1,0 N, bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 24 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 18 min de EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 22D (2,0 g, 8,84 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,84 (dd, J=8,8, 5,3 Hz, 1H), 6,70-6,48 (m, 2H), 4,43-4,23 (m, 4H), 4,05 (dd, J=11,5, 6,9 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -116,48--127,89 (m, 1F). CL-EM: método C, TR = 1,81 min, EM (IEN) m/z: 249(M+Na)⁺.

Intermedio 22E: (6-fluoro-7-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



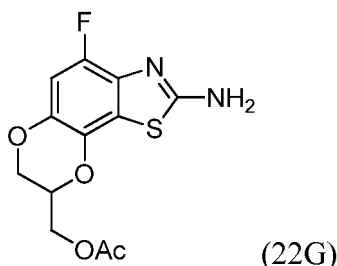
A una solución del Intermedio 22D (2,0 g, 8,84 mmol) en ácido acético (2,0 ml) a 0 °C con un baño de hielo se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (1,651 ml, 35,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,0 h. La HPLC indicó la coelución con el material de partida, pero la CLEM indicó una reacción limpia. Se interrumpió con agua enfriada con hielo. La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (3X) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, la muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 40 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se obtuvo el Intermedio 22E (2,2 g, 8,11 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,73 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,43 (t, J=2,5 Hz, 1H), 4,41 (t, J=2,1 Hz, 1H), 4,35 (t, J=4,8 Hz, 2H), 4,15 (dd, J=12,1,7,7 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 1,72 min, EM (IEN) m/z: 230 [M+1-Ac]⁺.

Intermedio 22F: (7-amino-6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



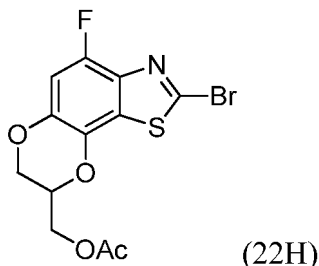
A una solución del Intermedio 22E (2,2 g, 8,11 mmol) en acetato de etilo (30 ml) en argón se le añadió Pd al 10 %/C (350 mg, 8,11 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 3 h. La HPLC y la TLC indicaron una finalización de reacción. El Pd/C se retiró por filtración. El filtrado se concentró para dar el Intermedio 22F (1,9 g, 7,88 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,59 (d, J=11,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,45-4,18 (m, 4H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,45 (s a, 2H), 2,11 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -136,37--152,99 (m, 2F). CL-EM: método C, TR = 1,07 min, EM (IEN) m/z: 242 [M+1]⁺.

Intermedio 22G: Un (2-amino-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-8-il)macetato de etilo



Al Intermedio 22F (1,7 g, 7,05 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió tiocianato de amonio (0,805 g, 10,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota tribromuro de benciltrimetilamonio (2,75 g, 7,05 mmol) en acetonitrilo (10 ml) (5 min). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 22G (1,95 g, 6,54 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 6,65 (dd, J=11,1,4,5 Hz, 1H), 4,59-4,46 (m, 1H), 4,43-4,27 (m, 3H), 4,11 (ddd, J=11,6, 6,9, 4,5 Hz, 1H), 2,09 (d, J=4,5 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, metanol-d₄) δ -136,98 (s a, 1F). CL-EM: método C, TR = 1,45 min, EM (IEN) (m/z): 299 [M+1]⁺.

Intermedio 22H: (2-bromo-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-8-il)macetato de etilo



Se añadió nitrito de *tert*-butilo (1,706 ml, 12,91 mmol) a bromuro de cobre (II) (2,80 g, 12,54 mmol) en acetonitrilo seco (30 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una suspensión del Intermedio 22G (2,2 g, 7,38 mmol) en acetonitrilo seco (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La HPLC y la CLEM indicó una reacción limpia. Se retiró acetonitrilo al vacío, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2X), bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 22H (2,33 g, 6,43 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite de color pardo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,83 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,52 (dtd, J=7,1,5,1,2,4 Hz, 1H), 4,45-4,29 (m, 2H), 4,23-4,08 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -129,42 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,00 min, EM (IEN) m/z: 361,9 y 363,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 22:

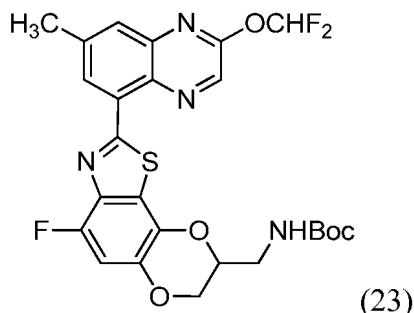
Al Intermedio I-1 (40 mg, 0,119 mmol), Intermedio 22H (44 mg, 0,121 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,86 mg, 5,95 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml), EtOH (0,25 ml) y carbonato sódico (0,119 ml, 2 M, 0,238 mmol). La mezcla se degasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 40 min. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El insoluble se retiró por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en una columna ISCO de 12 g la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de diclorometano del 0 % al 75 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. La muestra se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-75 % durante 10 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 22 (10,4 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 19,45 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25-6,86 (m, 1H), 6,28 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,37 (t, J=5,5 Hz, 1H), 3,67 (dd, J=11,6, 2,2 Hz, 1H), 3,55 (td, J=5,0, 2,5 Hz, 1H), 3,35 (dd, J=11,4, 7,6 Hz, 1H), 3,03-2,87 (m, 2H), 1,85 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,35 min, EM (IEN) m/z: 450,0 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 23

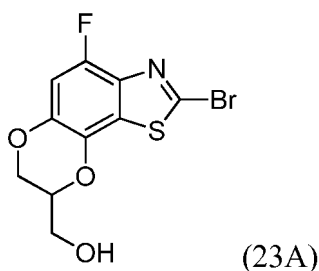
((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',

3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-8-

il)metil)carbamato de *terc*-butilo



5 Intermedio 23A: (2-bromo-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-8-il)metanol

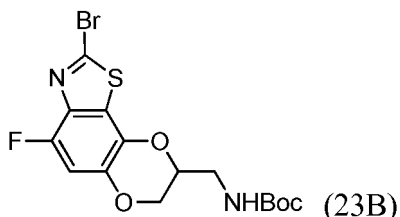


10 A una solución del Intermedio 22H (2,3 g, 6,35 mmol) en THF (30 ml) enfriada con un baño de hielo, se le añadió NaOH 1,0 N (7,62 ml, 7,62 mmol). Después de 10 min agitándose, se añadió MeOH (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió HCl 1,0 N (6,0 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc/THF/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 23A (2 g, 6,25 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 6,81 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,44-4,23 (m, 2H), 4,15 (dd, J=11,5, 7,5 Hz, 1H), 3,88-3,77 (m, 2H). RMN ¹⁹F (376 MHz, metanol-d₄) δ -131,18 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 1,82 min, EM (IEN) m/z: 319,9 y 321,9 (M+H)⁺.

15

Intermedio 23B: ((2-bromo-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-8-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

20



25 Se añadió DIAD (0,146 ml, 0,750 mmol) a una suspensión de iminodicarboxilato de di-*terc*-butilo (65,2 mg, 0,300 mmol). Se añadió el Intermedio 23A (80 mg, 0,250 mmol) y trifetilfosfina (197 mg, 0,750 mmol) en tolueno (2 ml) a la solución anterior a 45 °C en 3 h mediante una bomba de jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM y NaHCO₃ saturado, se extrajo con DCM, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con DCM al 0-100 %/hexanos durante 20 min, la fracción deseada se recogió para dar el Intermedio 23B (80 mg, 0,077 mmol, rendimiento del 30,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,82 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,52 (cd, J=6,1,2,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, J=11,9, 2,3 Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,85 (dd, J=14,5, 5,7 Hz, 1H), 1,51 (s, 18H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -129,89 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,44 min, EM (IEN) m/z: 419 y 421 [M+1-Boc]⁺.

30

Ejemplo 23:

35

Al Intermedio I-1 (25,9 mg, 0,077 mmol), Intermedio 23B (80 mg, 0,077 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,14 mg, 3,85 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml), EtOH (0,25 ml) y carbonato sódico (0,077 ml, 2M, 0,154 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 40 min. La CLEM indicó una reacción limpia. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc/agua/salmuera. El insoluble se retiró por filtración con una capa de celite. Las capas orgánicas se recogieron,

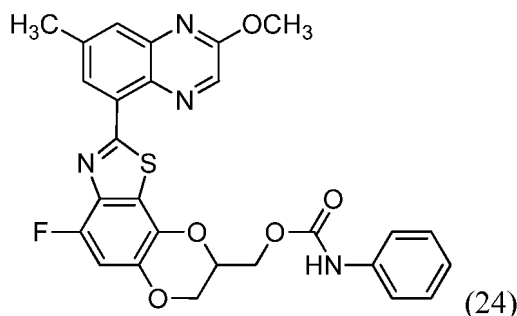
40

se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en una columna ISCO de 12 g la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de diclorometano del 0 % al 75 % en hexanos. La fracción deseada se recogió y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 10 min.).

Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 23 (3 mg, 5,25 μ mol, rendimiento del 6,82 %). RMN ^1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,89-8,61 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,00-7,45 (m, 1H), 6,94 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 5,66 (s a, 1H), 4,49-4,36 (m, 2H), 4,11 (dd, $J=11,9$, 7,1 Hz, 1H), 3,58-3,33 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). RMN ^{19}F (376 MHz, acetonitrilo- d_3) δ -90,54 (s, 2 F), -132,85 (s a, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,42 min, EM (IEN) m/z : 542,9 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): 96 %.

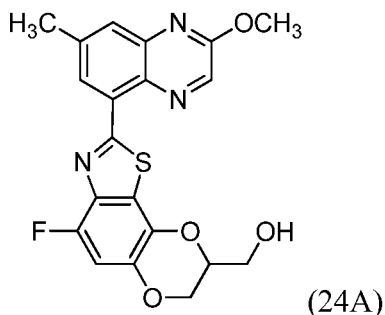
EJEMPLO 24

fenilcarbamato de (4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-8-il)metilo



Intermedio 24A:

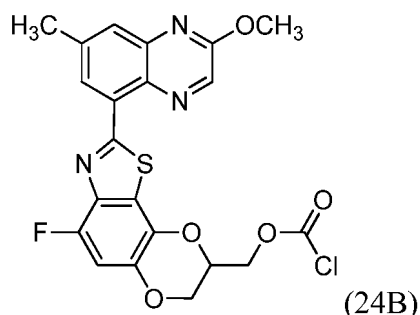
(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-8-il)metanol



A una solución del Ejemplo 22 (334 mg, 0,743 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió metóxido sódico (4,46 ml, 0,5 M, 2,230 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 20 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar el Intermedio 24A (175 mg, 0,423 mmol, rendimiento del 57,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,11 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 5,18 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,48 (dd, $J=11,7$, 2,3 Hz, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,17 (dd, $J=11,6$, 7,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,74 (td, $J=5,2$, 2,8 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,38 min, EM (IEN) m/z : 414 (M+H) $^+$.

Intermedio 24B:

carbonoclorhidrato de (4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-8-il)metilo



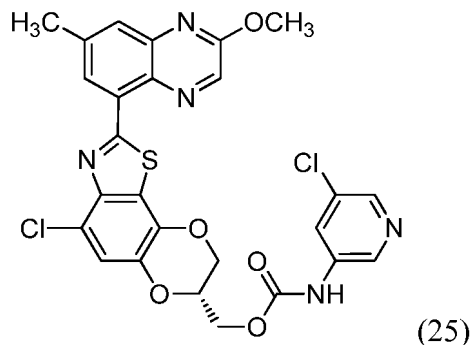
A una solución del Intermedio 24A (60 mg, 0,145 mmol) en THF (5 ml) se le añadió fosgeno (0,614 ml, 20 % en tolueno, 1,161 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CLEM indicó una finalización de la reacción. El disolvente se retiró durante una noche para dar el Intermedio 24B (65 mg, 0,137 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido. La muestra se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: método C, TR = 2,59 min, EM (IEN) m/z: 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 24:

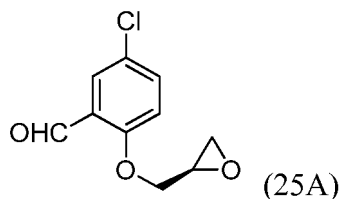
A una solución del Intermedio 24B (10 mg, 0,021 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron anilina (5,87 mg, 0,063 mmol) y DIEA (0,037 ml, 0,210 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CLEM indicó una finalización de la reacción. El disolvente se retiró, el material residual se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 55-90 % durante 10 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 24 (3,9 mg, 7,32 μmol, rendimiento del 34,9 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,74 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=1,8, 1,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J=7,7 Hz, 2H), 6,51-6,39 (m, 2H), 6,31 (d, J=11,0 Hz, 1H), 6,20-6,11 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,74 (dd, J=11,6, 2,2 Hz, 1H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,43 (dd, J=11,8, 7,2 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,80 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,59 min, EM (IEN) m/z: 533,3 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 25

(5-cloropiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



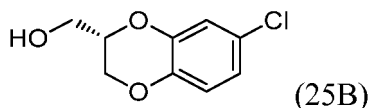
Intermedio 25A: (R)-5-cloro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)benzaldehído



A una solución de 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (4 g, 25,5 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron 3-nitrobencenosulfonato de (R)-oxiran-2-ilmetilo (7,29 g, 28,1 mmol) y Cs₂CO₃ (24,97 g, 77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexano durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró hasta el Intermedio 25A (5 g, 23,52 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-

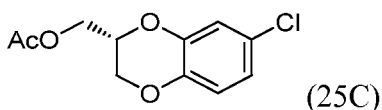
d) δ 10,46 (s, 1H), 7,80 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J=8,9$, 2,8 Hz, 1H), 6,97 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J=11,2$, 2,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, $J=11,1$, 5,8 Hz, 1H), 3,41 (ddt, $J=5,8$, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,80 (dd, $J=4,8$, 2,6 Hz, 1H). CL-EM: método C, TR = 1,64 min, EM (IEN) m/z: No (M+H)⁺.

5 Intermedio 25B: (S)-(7-cloro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metanol



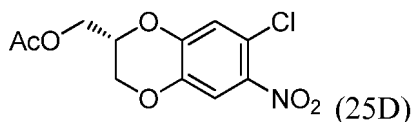
10 A una solución en agitación de Intermedio 25A (5,1 g, 24,46 mmol) en diclorometano (100 ml) enfriada con un baño de agua, se le añadió mCPBA (8,30 g, 36,1 mmol). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,884 ml, 24,46 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. La TLC indicó una finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, seguido de tiosulfato sódico al 10 % (20,0 ml), se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secaron con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 80 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 2 min, después un gradiente de 18 min de EtOAc del 0 % al 35 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron hasta un aceite incoloro. Al aceite anterior (3 g, 13,12 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió carbonato potásico (5,44 g, 39,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La HPLC indicó una finalización de reacción. La mezcla se trató con HCl 1,0 N (14 ml). El metanol se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, la muestra en bruto se purificó mediante una columna ISCO de 120 g eluida por EtOAc al 0-100 %/hex durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró hasta el Intermedio 25B (1,7 g, 8,47 mmol, rendimiento del 64,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,90-6,86 (m, 1H), 6,80 (d, $J=1,5$ Hz, 2H), 4,30-4,20 (m, 2H), 4,07 (dd, $J=11,2$, 7,3 Hz, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H). CL-EM: método C, TR = 1,72 min, EM (IEN) m/z: 223 (M+Na)⁺.

Intermedio 25C: (R)-(7-cloro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



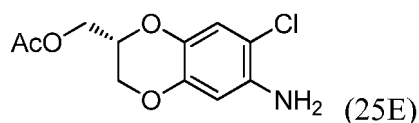
30 A una solución del Intermedio 25B (1,7 g, 8,47 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota TEA (2,95 ml, 21,18 mmol) seguido de cloruro de acetilo (10,59 ml, 1 M en DCM, 10,59 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1,0 h. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 25C (1,92 g, 7,91 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,92 (dd, $J=2,0$, 0,7 Hz, 1H), 6,85-6,68 (m, 2H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 3H), 4,05 (dd, $J=11,6$, 6,9 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,01 min, EM (IEN) m/z: 265 (M+Na)⁺.

40 Intermedio 25D: (R)-(7-cloro-6-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



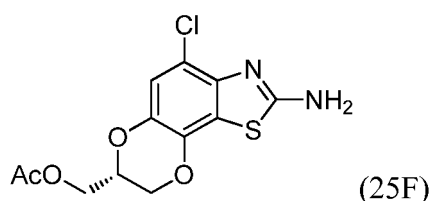
45 A una solución del Intermedio 25C (1,9 g, 7,83 mmol) en ácido acético (20 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (1,827 ml, 39,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La CLEM indicó una finalización de la reacción. Se interrumpió con agua enfriada con hielo. El acuoso se retiró y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (3X), salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 25D (2,25 g, 7,82 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,62 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,49 (dd, $J=7,2$, 2,3 Hz, 1H), 4,40-4,33 (m, 3H), 4,11 (dd, $J=11,8$, 7,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 1,90 min, EM (IEN) m/z: 310 (M+Na)⁺.

Intermedio 25E: (R)-(6-amino-7-cloro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



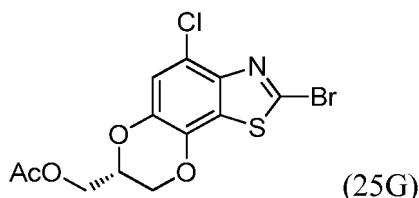
A una solución del Intermedio 25D (2,25 g, 7,82 mmol) en MeOH (30 ml) y THF (30 ml) enfriada con un baño de agua se le añadieron cloruro de amonio (6,69 g, 125 mmol) y polvo de cinc (4,09 g, 62,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,0 h. La HPLC indicó una reacción limpia. Se retiró MeOH al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró a través de una capa de celite húmedo para retirar material insoluble. El filtrado se recogió, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 25E (1,62 g, 6,29 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 6,75 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,34-4,21 (m, 4H), 4,03-3,95 (m, 1H), 2,07 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 1,28 min, EM (IEN) m/z: 258 (M+H)⁺.

Intermedio 25F: (R)-(2-amino-4-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)macetato de etilo



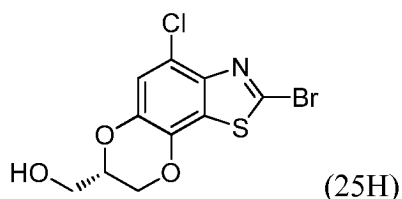
A una solución del Intermedio 25E (1,6 g, 6,21 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió tiocianato de amonio (0,709 g, 9,31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota tribromuro de benciltrimetilamonio (2,54 g, 6,52 mmol) en acetonitrilo (8 ml) (5 min). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La HPLC y la CLEM indicaron una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc/THF/bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 25F (1,9 g, 6,04 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,98 (s, 1H), 7,05-6,94 (m, 1H), 5,40 (s a, 2H), 4,44-4,32 (m, 4H), 4,17 (dd, J=11,3, 7,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 1,58 min, EM (IEN) m/z: 315 (M+H)⁺.

Intermedio 25G: (R)-(2-bromo-4-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)macetato de etilo



Se añadió nitrito de *tert*-butilo (0,367 ml, 2,78 mmol) a bromuro de cobre (II) (603 mg, 2,70 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una suspensión del Intermedio 25F (500 mg, 1,589 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. Se retiró acetonitrilo al vacío, el material residual se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2X), bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 70 % en hexanos durante 20 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 25G (550 mg, 1,453 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,15 (s, 1H), 4,45 (dd, J=11,7, 2,0 Hz, 2H), 4,37-4,30 (m, 2H), 4,20 (d, J=4,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,13 min, EM (IEN) m/z: 377 y 379 (M+H)⁺.

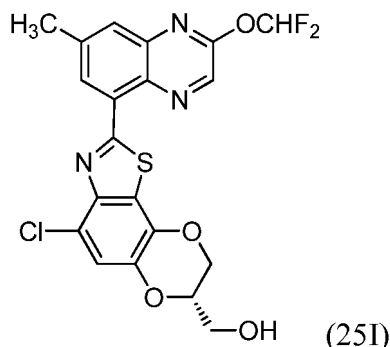
Intermedio 25H: (S)-(2-bromo-4-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metanol



A una solución del Intermedio 25G (550 mg, 1,453 mmol) en THF (5 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadieron NaOH 1,0 N (2,18 ml, 12,18 mmol) y MeOH (2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. Se añadió HCl 1,0 N (5,0 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 25H (465 mg, 1,382 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,18 (s, 1H), 4,52 (dd, J=11,1, 2,1 Hz, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,24 (d, J=11,2 Hz, 1H), 3,82 (d, J=5,1 Hz, 2H). CL-EM: método C, TR = 1,98 min, EM (IEN) m/z: 335,9 y 337,9.(M+H)⁺.

Intermedio 25I:

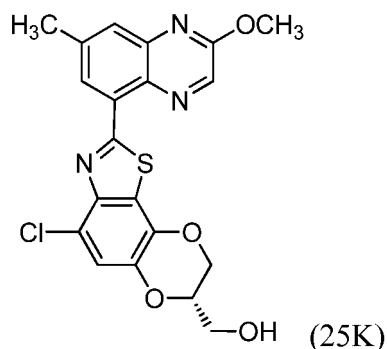
(S)-(4-cloro-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



Al Intermedio I-1 (382 mg, 1,503 mmol), Intermedio 25H (460 mg, 1,367 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (55,8 mg, 0,068 mmol) se les añadieron tolueno (4,5 ml) y EtOH (1,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (1,367 ml, 2M, 2,73 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna I SCO para la purificación sin tratamiento. El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 5 % al 75 % en hexanos durante 15 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron to Intermedio 25I (280 mg, 0,601 mmol, rendimiento del 44,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,88 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,87-7,45 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 4,53 (dd, J=11,0, 2,0 Hz, 1H), 4,44-4,29 (m, 2H), 4,07-3,92 (m, 2H), 2,70 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,46 min, EM (IEN) m/z: 466 (M+H)⁺.

Intermedio 25K:

(S)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol

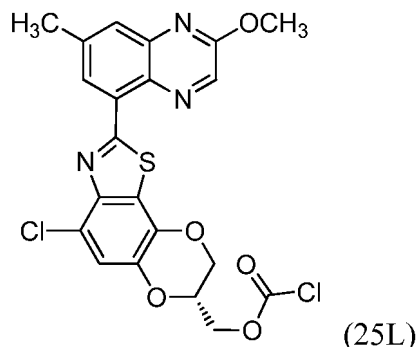


A una solución del Intermedio 25I (280 mg, 0,601 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico 5,4 M en MeOH (0,390 ml, 2,104 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

30 min. La CLEM indicó una reacción limpia. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 0,5 N (2,0 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó y se concentró para dar el Intermedio 25K (220 mg, 0,512 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,15 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,57 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,33 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,71 (dt, J=10,8, 5,5 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,50 min, EM (IEN) m/z: 429,9 (M+H)⁺.

Intermedio 25L:

- 10 carbonoclorhidrato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



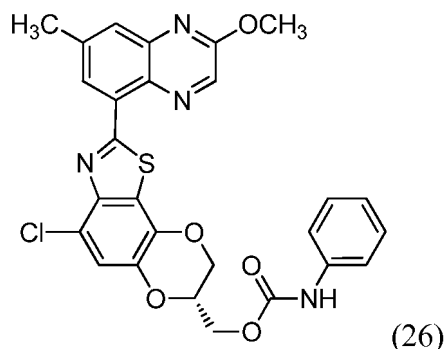
- 15 A una solución del Intermedio 25K (90 mg, 0,209 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,738 ml, 1,047 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó que la reacción estaba completa. El disolvente se retiró al vacío. Se obtuvo el Intermedio 25L en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: método C, TR = 2,81 min, EM (IEN) m/z: 493,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 25:

- A una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 5-cloropiridin-3-amina (18,28 mg, 0,142 mmol), seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en 1 ml de DMF y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 55-95 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 25 (7,9 mg, rendimiento del 33 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58 (dd, J=7,7, 1,9 Hz, 2H), 8,28 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (dd, J=1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,80-4,69 (m, 1H), 4,65 (dd, J=11,4, 2,3 Hz, 1H), 4,59-4,44 (m, 2H), 4,34 (dd, J=11,6, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,80 min, EM (IEN) m/z: 584,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 26

fenilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

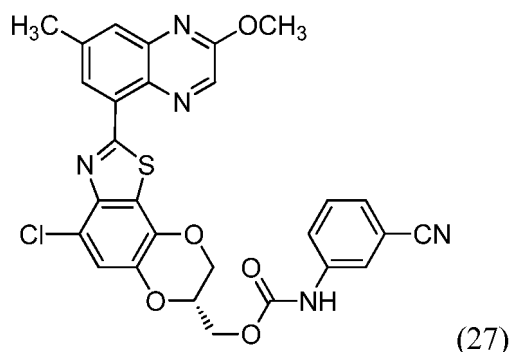


A una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió anilina (13,24 mg, 0,142 mmol) seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El

disolvente se retiró al vacío. El material residual se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 60-100 % durante 18 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 26 (8,8 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 39,5 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,33-7,26 (m, 3H), 7,01 (t, J=7,3 Hz, 1H), 4,75-4,61 (m, 2H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,85 min, EM (IEN) m/z: 549,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 27

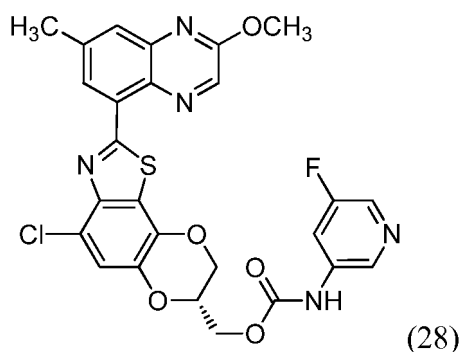
- 10 (3-cianofenil)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



- 15 A una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 3-aminobenzonitrilo (16,80 mg, 0,142 mmol) seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 60-100 % durante 18 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 27 (5,0 mg, 8,54 μmol, rendimiento del 21,01 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,56-7,43 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,73-4,61 (m, 2H), 4,53-4,40 (m, 2H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,78 min, EM (IEN) m/z: 574,20(M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 28

- 30 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

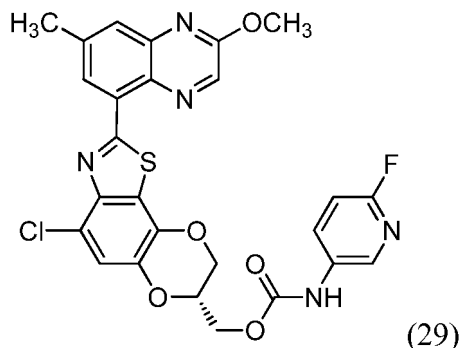


- 35 A una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 5-fluoropiridin-3-amina (15,94 mg, 0,142 mmol) seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 60-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 28 (3,7 mg, 6,45 μmol, rendimiento del 15,88 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88-7,76 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,66 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,52 min, EM (IEN) m/z: 568,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 29

(6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

5



A una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 6-fluoropiridin-3-amina (15,94 mg, 0,142 mmol) seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 60-100 % durante 18 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 29 (6,6 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 28,6 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,02 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,65 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,52-4,42 (m, 2H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 22,69 min, EM (IEN) m/z: 568,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

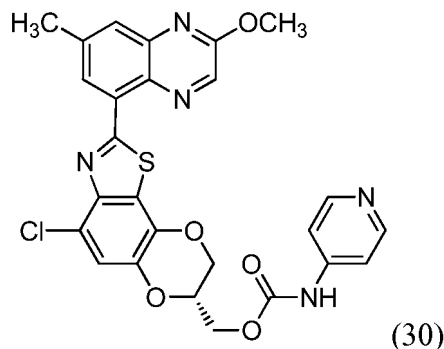
10

15

EJEMPLO 30

20

piridin-4-ilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



25

A una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió piridin-4-amina (13,38 mg, 0,142 mmol) seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 35-70 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 30 (8,3 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 36,4 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,23 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,62 (d, J=5,5 Hz, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 4,74 (s a, 1H), 4,66 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,61-4,47 (m, 2H), 4,35 (s a, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,04 min, EM (IEN) m/z: 550,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

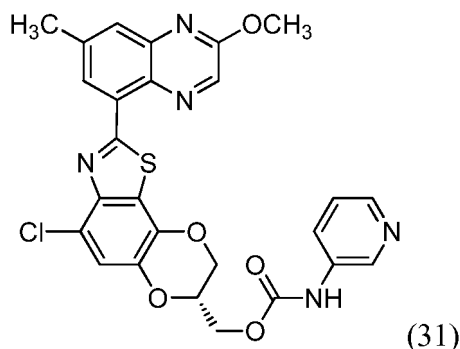
30

35

EJEMPLO 31

piridin-3-ilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

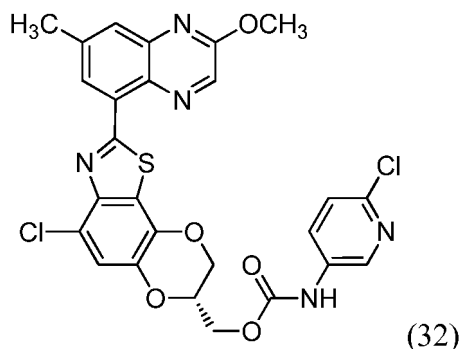
40



A una solución del Intermedio 25L (95 mg, 0,193 mmol) en THF (3 ml) y tolueno se le añadió piridin-3-amina (54,5 mg, 0,579 mmol) en DCM (2 ml) seguido de DIEA (0,337 ml, 1,930 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (método A, B del 30 al 100 % seguido de B al 100 % durante 4 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 31 (50 mg, 0,075 mmol, rendimiento del 39,0 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 9,04 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,69 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,60-4,50 (m, 4H), 4,31 (dd, $J=11,4, 6,4$ Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, cloroformo- d) δ -75,71 (s, 3F). CL-EM: método C, TR = 2,33 min, EM (IEN) m/z : 550 ($M+H$) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): 99 %.

EJEMPLO 32

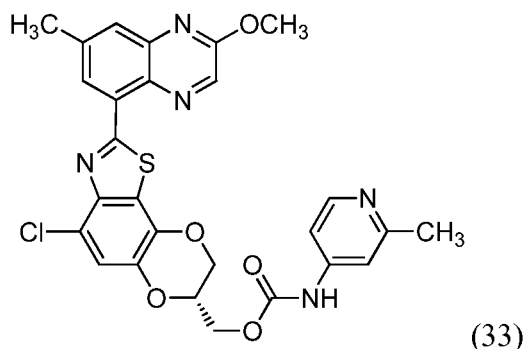
(6-cloropiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 6-cloropiridin-3-amina (18,28 mg, 0,142 mmol) seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 55-95 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 32 (3,3 mg, 5,65 μmol , rendimiento del 13,90 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,25 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 1H), 7,46 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,74-4,69 (m, 1H), 4,65 (dd, $J=11,6, 2,5$ Hz, 1H), 4,51-4,42 (m, 2H), 4,32 (dd, $J=11,6, 7,2$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,75 min, EM (IEN) m/z : 584,10 ($M+H$) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 33

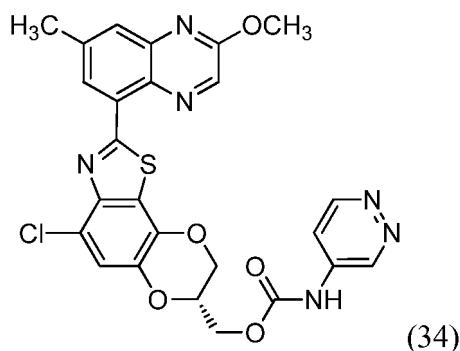
(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadieron 2-metilpiridin-4-amina (15,38 mg, 0,142 mmol) y DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 35-75 % durante 18 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 33 (11,8 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 51,5 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,52 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,92-7,81 (m, 1H), 7,79-7,61 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,84-4,72 (m, 1H), 4,68 (dd, J=11,4, 2,3 Hz, 1H), 4,63-4,51 (m, 2H), 4,37 (dd, J=11,7, 7,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,22 min, EM (IEN) m/z: 564,20 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 34

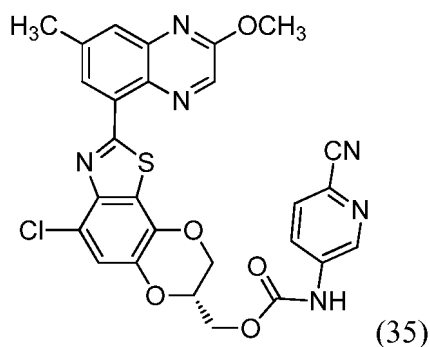
piridazin-4-ilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



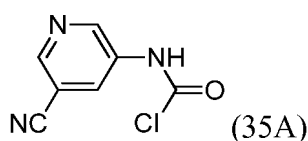
A una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió piridazin-4-amina (13,52 mg, 0,142 mmol) seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 30-70 % durante 12 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 34 (3,8 mg, 6,76 μmol, rendimiento del 16,64 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67 (s a, 1H), 9,21 (s a, 1H), 9,01 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,66 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,60-4,37 (m, 2H), 4,35 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,13 min, EM (IEN) m/z: 551,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 35

(6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 35A: cloruro de 6-cianopiridin-3-ilcarbámico



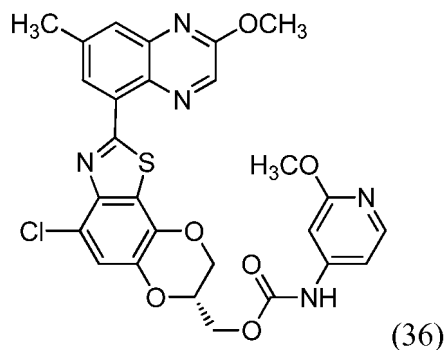
A 5-aminopicolinonitrilo (100 mg, 0,839 mmol), bicarbonato sódico (353 mg, 4,20 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se les añadió fosgeno (15 % en tolueno) (1,776 ml, 2,52 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min. La TLC (MeOH inactivo) indicó una conversión limpia. El producto en bruto se filtró hasta un segundo matraz y el disolvente y el exceso de fosgeno se retiró al vacío. El producto en bruto Intermedio 35A se disolvió de nuevo en DCM (5 ml) y se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: método C, TR = 2,21 min, EM (IEN) m/z: 178 (M+H)⁺ (carbamato de metilo).

Ejemplo 35:

Al Intermedio 25K (20 mg, 0,047 mmol) en THF (0,3 ml) se le añadió el Intermedio 35A (33,8 mg, 0,186 mmol) en DCM (1 ml), seguido de TEA (0,052 ml, 0,372 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla se inactivó mediante agua al 10 %/acetonitrilo con TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró, el material residual se disolvió de nuevo en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 50-90 % durante 10 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 35 (6,3 mg, 10,74 µmol, rendimiento del 23,08 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (s a, 1H), 8,76 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,65 (dd, J=11,6, 2,2 Hz, 1H), 4,58-4,45 (m, 2H), 4,33 (dd, J=11,6, 7,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,51 min, EM (IEN) m/z: 575,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 36

(R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil (2-metoxipiridin-4-il)carbamato

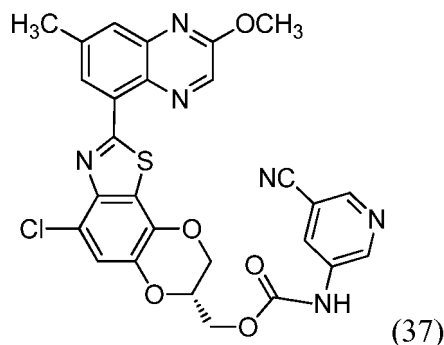


A una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 2-metoxipiridin-4-amina (17,65 mg, 0,142 mmol) seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-75 % durante 18 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para

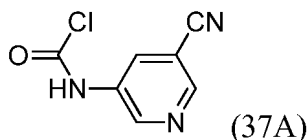
dar el Ejemplo 36 (1,1 mg, 1,897 μ mol, rendimiento del 4,67 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,56 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,03 (dd, $J=5,8$, 1,7 Hz, 1H), 6,94 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 4,69 (dd, $J=6,2$, 3,2 Hz, 1H), 4,64 (dd, $J=11,6$, 2,2 Hz, 1H), 4,54-4,41 (m, 2H), 4,32 (dd, $J=11,4$, 7,3 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,24 min, EM (IEN) m/z: 580,10 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 37

(5-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 37A: cloruro de 5-cianopiridin-3-ilcarbámico



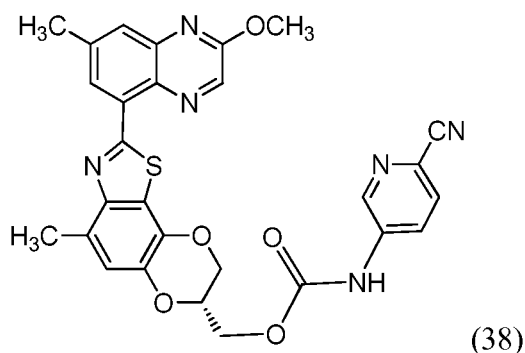
A una solución de 5-aminonicotinonitrilo (120 mg, 1,007 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C se le añadió fosgeno (15 % en tolueno) (3,55 ml, 5,04 mmol) seguido de la adición de DIEA (0,229 ml, 1,310 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, después, se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se burbujó con argón durante 1 h para retirar el fosgeno extra. El Intermedio 37A se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: método C, TR = 1,08 min, EM (IEN) m/z: 178 (M+H) $^+$ (carbamato de metilo).

Ejemplo 37:

A una solución del Intermedio 25K (40 mg, 0,093 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió una solución del Intermedio 37A (84 mg, 0,465 mmol) en DCM y tolueno seguido de DIEA (0,163 ml, 0,930 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla se inactivó con agua al 10 %/acetonitrilo con TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró, el material residual se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 60-100 % en 8 min. Seguido por B al 100 % durante 4 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 37 (33 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 58,6 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,86 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,68 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,67 (dd, $J=11,4$, 2,4 Hz, 1H), 4,58-4,47 (m, 2H), 4,35 (dd, $J=11,6$, 7,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,63 min, EM (IEN) m/z: 575,1 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): 95 %.

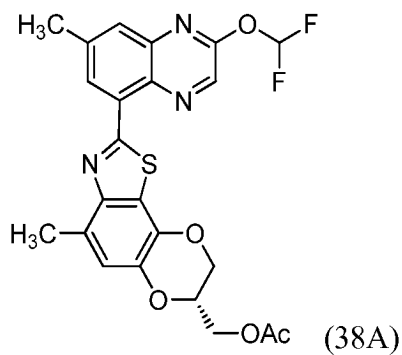
EJEMPLO 38

(6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 38A:

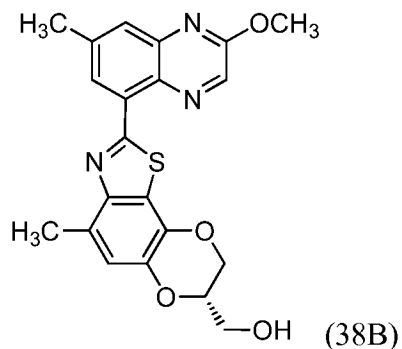
- 5 (R)-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxin-5-il)macetato de etilo o[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-



- 10 Al Intermedio I-1 (401 mg, 1,192 mmol), Intermedio 1-26 (340 mg, 1,084 mmol) y al aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (44,2 mg, 0,054 mmol) se le añadieron tolueno (4,5 ml) y EtOH (1,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (1,084 ml, 2M, 2,167 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 40 min. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente en un cartucho de columna ISCO de 40 g para la purificación. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos durante 20 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 38A (620 mg, 1,081 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. La RMN indicó ~ un 85 % puro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,78 (dd, $J=1,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,94-7,48 (m, 1H), 6,94 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 4,52-4,23 (m, 5H), 2,77 (d, $J=0,9$ Hz, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). RMN ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ -90,63 (s, 2F). CL-EM: método C, TR = 2,58 min, EM (IEN) m/z: 488,1 (M+H) $^+$.
- 20

Intermedio 38B:

- 25 (S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



- 30 Al Intermedio 38A (526 mg, 1,08 mmol) disuelto en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico 4,37 M en MeOH (0,865 ml, 3,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CLEM indicó una reacción limpia. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (5,0 ml) y se extrajo con EtOAc (5X). La

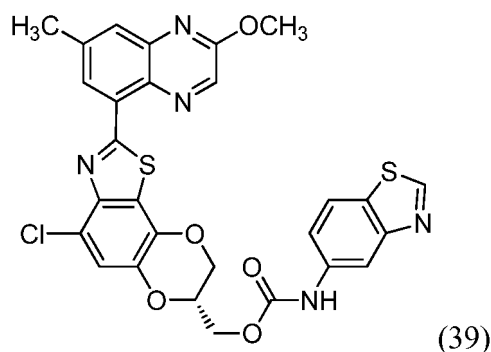
capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar el Intermedio 38B (540 mg, 1,055 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,67 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,74 (dd, $J=1,9, 1,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J=11,1,2,1$ Hz, 1H), 4,38 (ddd, $J=7,2, 4,2, 2,1$ Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,03-3,91 (m, 2H), 2,78 (d, $J=0,9$ Hz, 3H), 2,67 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,51 min, EM (IEN) m/z : 410,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 38:

Al Intermedio 38B (20 mg, 0,039 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió el Intermedio 35A (21,29 mg, 0,117 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,068 ml, 0,391 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla se inactivó mediante agua al 10 %/acetonitrilo con TFA al 01 %. El disolvente se retiró y se volvió a disolver en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 65-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 38 (7,6 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 35,1 %). RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d) δ 8,67 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27-8,16 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,61-4,55 (m, 3H), 4,52-4,49 (m, 1H), 4,30 (dd, $J=11,4, 6,5$ Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,63 min, EM (IEN) m/z : 555,20 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 39

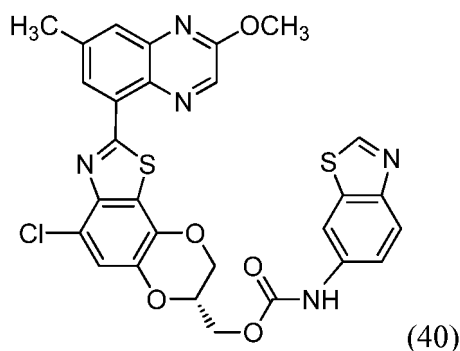
benzo[d]tiazol-5-ilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 25L (15 mg, 0,030 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió benzo[d]tiazol-5-amina (13,73 mg, 0,091 mmol) seguido de DIEA (0,053 ml, 0,305 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 65-100 % durante 22 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 39 (7,0 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 37,2 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,80-4,61 (m, 2H), 4,55-4,43 (m, 2H), 4,34 (dd, $J=11,6, 7,2$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,66 min, EM (IEN) m/z : 606,10 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 40

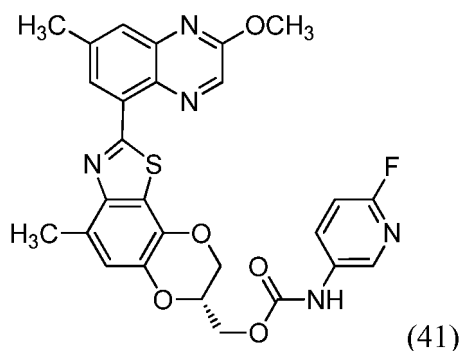
benzo[d]tiazol-6-ilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 25L (15 mg, 0,030 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió benzo[d]tiazol-6-amina (13,73 mg, 0,091 mmol) seguido de DIEA (0,053 ml, 0,305 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 55-95 % durante 10 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron ay se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 40 (3,3 mg, 5,23 μ mol, rendimiento del 17,16 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (s a, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,56 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,00 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,81-4,59 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 4,34 (dd, $J=11,4$, 7,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,64 (s, 1H). CL-EM: método C, TR = 2,68 min, EM (IEN) m/z: 606,10 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

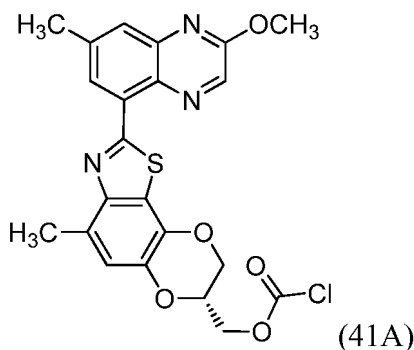
EJEMPLO 41

(6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 41A:

carbonoclorhidrato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 38B (250 mg, 0,488 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (1,722 ml, 2,442 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó que la reacción estaba finalizada (formación de carbamato de metilo a partir de MeOH inactivo: CL-

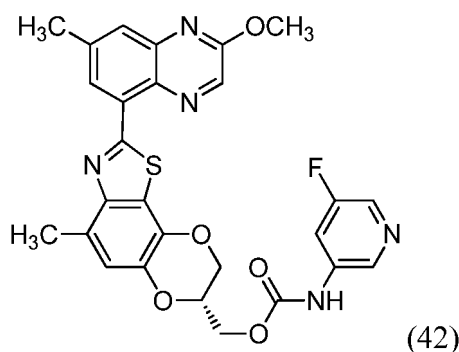
EM: método C, TR = 2,81 min, EM (IEN) m/z 472,1). El disolvente se retiró al vacío para dar el Intermedio 41A en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Ejemplo 41:

5 A una solución del Intermedio 41A (20 mg, 0,042 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 6-fluoropiridin-3-
amina (16,63 mg, 0,148 mmol) seguido de DIEA (0,074 ml, 0,424 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
durante 0,5 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con una pequeña cantidad de
10 MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en
DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 70-100 % durante 12 min, después una parada de
5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante
evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 41 (7,5 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 32,3 %). RMN ¹H (500 MHz,
DMSO-d₆) δ 10,19 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,16 (dd,
J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 4,59 (dd, J=11,3, 1,9 Hz, 1H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,27 (dd, J=11,4,
15 7,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,64 min, EM (IEN) m/z: 548,20 (M+H)⁺.
Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 42

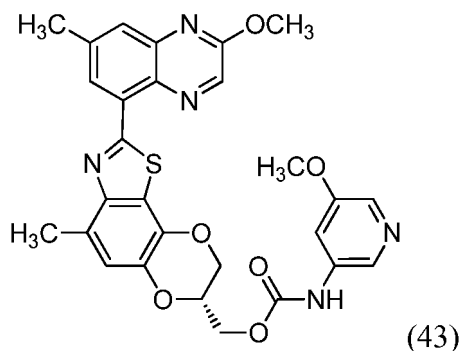
20 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]
benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



25 A una solución del Intermedio 41A (20 mg, 0,042 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 5-fluoropiridin-3-
amina (16,63 mg, 0,148 mmol) seguido de DIEA (0,074 ml, 0,424 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al
0,1 %. El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMF y se purificó mediante CL/EM preparativa
(método C, B al 55-100 % durante 10 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían
30 el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 42 (1,5 mg,
2,68 μmol, rendimiento del 6,33 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,42 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48
(s, 1H), 8,24 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,60-4,56 (m,
1H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,27 (dd, J=11,4, 7,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR =
2,54 min, EM (IEN) m/z: 548,20 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 43

40 (5-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]
benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

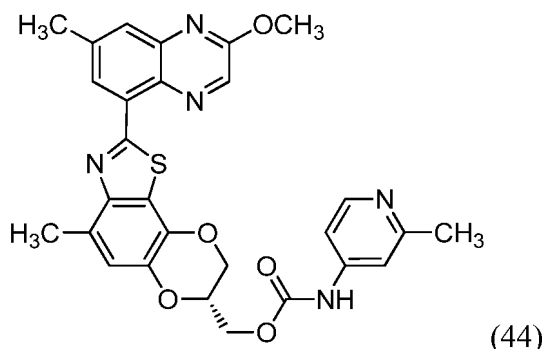


A una solución del Intermedio 41A (20 mg, 0,042 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 5-metoxipiridin-3-

amina (18,41 mg, 0,148 mmol) seguido de DIEA (0,074 ml, 0,424 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 70-100 % durante 12 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 43 (5,1 mg, 8,84 μ mol, rendimiento del 20,86 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,14 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (s a, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,69-4,55 (m, 2H), 4,52-4,37 (m, 2H), 4,27 (dd, $J=11,4, 7,3$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,18 min, EM (IEN) m/z: 560,20 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 97 %.

EJEMPLO 44

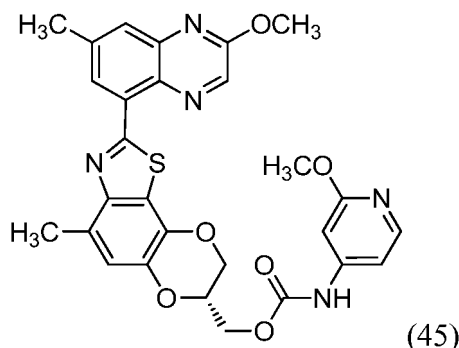
(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 41A (40 mg, 0,085 mmol) en DCM (2 ml) y THF (1 ml) se le añadió 2-metilpiridin-4-amina (32,1 mg, 0,297 mmol) seguido de DIEA (0,148 ml, 0,848 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 40-100 % en 8 min. Después B al 100 % en 4 min.). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 44 (17 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 35,8 %). RMN ^1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 10,19 (s, 1H), 8,60 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 8,54-8,47 (m, 2H), 7,89-7,74 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,61-4,50 (m, 4H), 4,25 (dd, $J=11,4, 6,6$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,63 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,34 min, EM (IEN) m/z: 544,2 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): 98 %.

EJEMPLO 45

(2-metoxipiridin-4-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

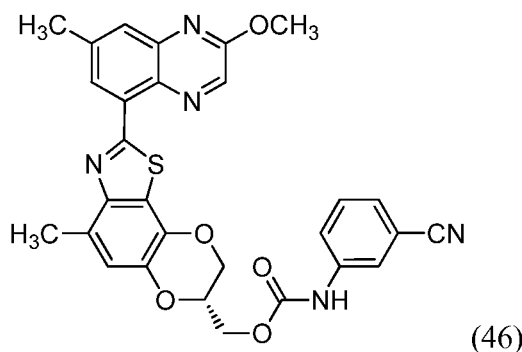


A una solución del Intermedio 41A (20 mg, 0,042 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 2-metoxipiridin-4-amina (18,41 mg, 0,148 mmol) seguido de DIEA (0,074 ml, 0,424 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 65-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 45 (7,5 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 30,4 %). RMN

¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,03 (dd, J=5,8, 1,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,94 (d, J=1,4 Hz, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,59 (dd, J=11,4, 2,1 Hz, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 4,26 (dd, J=11,4, 7,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,21 min, EM (IEN) m/z: 560,20 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 46

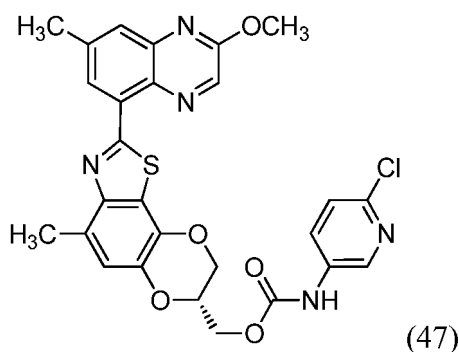
(3-cianofenil)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 41A (20 mg, 0,042 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 3-aminobenzonitrilo (17,52 mg, 0,148 mmol) seguido de DIEA (0,074 ml, 0,424 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 65-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron ay se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 46 (3,7 mg, 6,68 μmol, rendimiento del 15,77 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,29 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,57-7,41 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,64 (td, J=6,3, 3,2 Hz, 1H), 4,59 (dd, J=11,4, 2,1 Hz, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,27 (dd, J=11,4, 7,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,63-2,58 (m, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,74 min, EM (IEN) m/z: 554,20 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 47

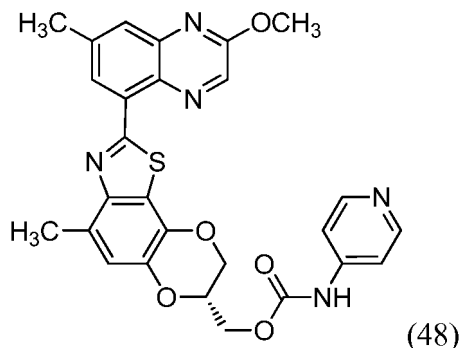
(6-cloropiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 41A (20 mg, 0,042 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 6-cloropiridin-3-amina (19,07 mg, 0,148 mmol) seguido de DIEA (0,074 ml, 0,424 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 65-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron ay se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 47 (5,8 mg, 10,08 μmol, rendimiento del 23,78 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,30 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,49 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,01-7,92 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,68-4,56 (m, 2H), 4,52-4,40 (m, 2H), 4,27 (dd, J=11,4, 7,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,74 min, EM (IEN) m/z: 564,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 48

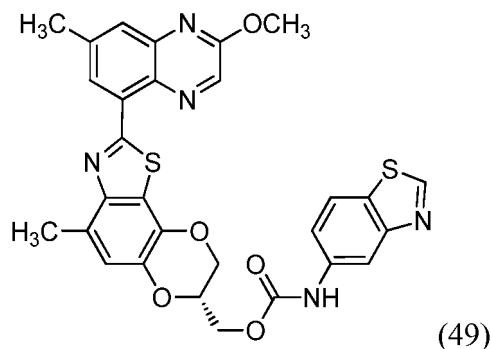
piridin-4-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 41A (20 mg, 0,042 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió piridin-4-amina (13,96 mg, 0,148 mmol) seguido de DIEA (0,074 ml, 0,424 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMF y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 30-70 % durante 12 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 48 (8,8 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 39,2 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,64-8,41 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, J=5,8 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,64-4,53 (m, 2H), 4,53-4,43 (m, 1H), 4,29 (dd, J=11,3, 7,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,16 min, EM (IEN) m/z: 530,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 49

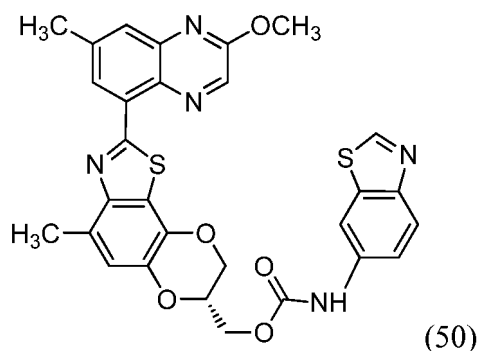
benzo[d]tiazol-5-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 41A (15 mg, 0,032 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió benzo[d]tiazol-5-amina (14,32 mg, 0,095 mmol) seguido de DIEA (0,056 ml, 0,318 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 65-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 49 (3,0 mg, 4,92 μmol, rendimiento del 15,47 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,15 (s a, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,29 (dd, J=11,4, 7,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,66 min, EM (IEN) m/z: 586,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 50

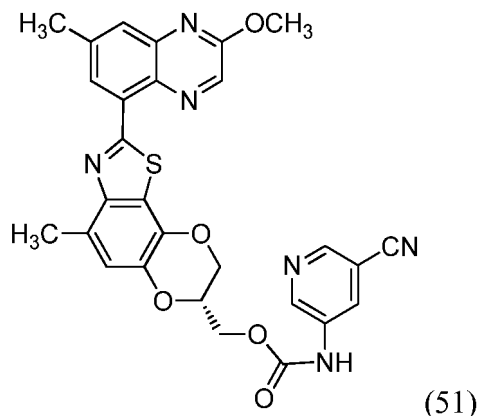
benzo[d]tiazol-6-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 41A (15 mg, 0,032 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió benzo[d]tiazol-6-
 amina (14,32 mg, 0,095 mmol) seguido de DIEA (0,056 ml, 0,318 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
 durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 %
 (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante
 CL/EM preparativa (método D, B al 65-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las
 fracciones que contenían el producto deseado se combinaron ay se secaron mediante evaporación centrífuga para
 dar el Ejemplo 50 (2,3 mg, 3,85 μ mol, rendimiento del 12,11 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (s a, 1H), 9,24
 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,58 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,8$ Hz, 1H),
 6,99 (s, 1H), 4,71-4,59 (m, 2H), 4,54-4,39 (m, 2H), 4,29 (dd, $J=11,4$, 7,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s,
 3H). CL-EM: método C, TR = 2,68 min, EM (IEN) m/z: 586,15 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 51

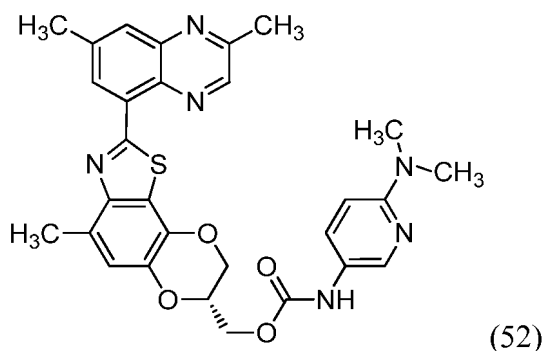
(5-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]
 benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 38B (20 mg, 0,049 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió una suspensión del Intermedio
 37A (44,3 mg, 0,244 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,085 ml, 0,488 mmol). La mezcla se agitó a temperatura
 ambiente durante 30 min. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla se inactivó mediante una pequeña
 cantidad de agua al 10 %/acetonitrilo con TFA al 0,01 %. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó
 mediante CL/EM preparativa (método D, B al 50-95 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %).
 Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron ay se secaron mediante evaporación centrífuga
 para dar el Ejemplo 51 (10,7 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 39,1 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53 (s a,
 1H), 8,85 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,67 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H), 7,82 (s, 1H),
 6,99 (s, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,60 (dd, $J=11,4$, 2,1 Hz, 1H), 4,56-4,43 (m, 2H), 4,28 (dd, $J=11,6$, 7,2 Hz, 1H), 4,07
 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,62 min, EM (IEN) m/z: 555,20 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC
 analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 52

carbamato de (R)-(2-(2,7-dimetilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil
 (6-(dimetilamino)piridin-3-ilo)

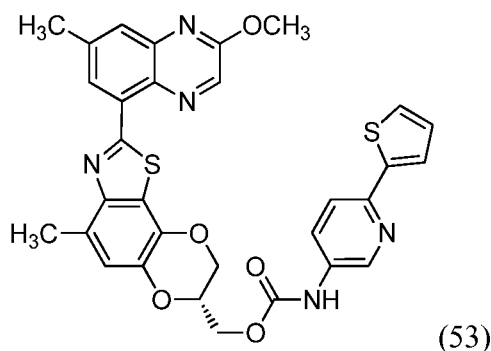


A una solución del Intermedio 41A (15 mg, 0,032 mmol) en THF (1 ml) se le añadió N2,N2-dimetilpiridin-2,5-diamina (15,26 mg, 0,111 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,056 ml, 0,318 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 65-100 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 52 (7,9 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 42,1 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,68 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J=11,6 Hz, 2H), 4,46-4,33 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,15 min, EM (IEN) m/z: 573,20 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 97 %.

EJEMPLO 53

(R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil (6-(tiofen-2-il)piridin-3-il)carbamato

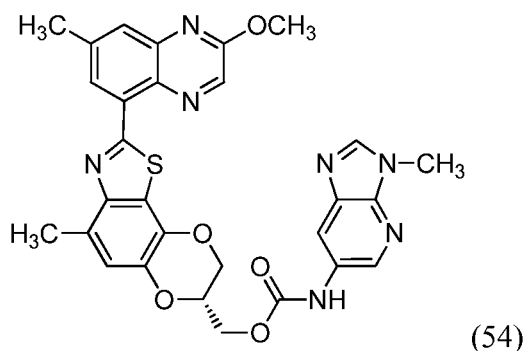


A una solución del Intermedio 41A (15 mg, 0,032 mmol) en THF (1 ml) se le añadió 6-(tiofen-2-il)piridin-3-amina (19,61 mg, 0,111 mmol) en DMC (1 ml) seguido de DIEA (0,056 ml, 0,318 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 70-100 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 53 (3,5 mg, 5,66 μmol, rendimiento del 17,82 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,64-8,54 (m, 2H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J=4,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,60 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,53-4,41 (m, 2H), 4,28 (dd, J=11,4, 7,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,63 min, EM (IEN) m/z: 612,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 54

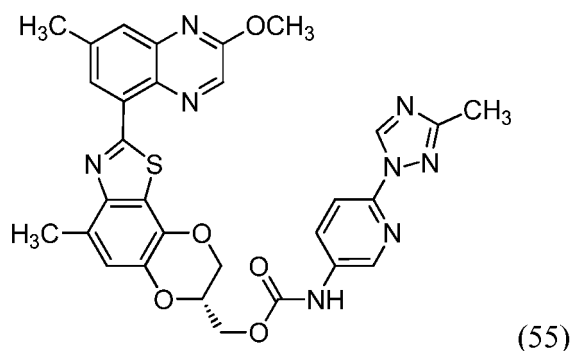
(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 41A (15 mg, 0,032 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina (11,77 mg, 0,079 mmol) en DMC (1 ml) seguido de DIEA (0,056 ml, 0,318 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 45-95 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron ay se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 54 (2,1 mg, 3,60 μ mol, rendimiento del 11,32 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,06 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 8,20 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,04-6,93 (m, 1H), 4,70-4,57 (m, 2H), 4,53-4,37 (m, 2H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). CL-EM: método C, TR =2,14 min, EM (IEN) m/z: 584,20 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 55

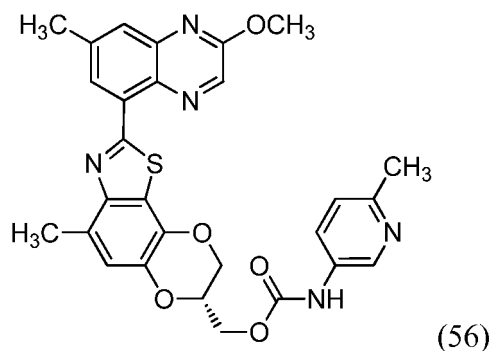
(6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 41A (15 mg, 0,032 mmol) en tolueno (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina (19,49 mg, 0,111 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,056 ml, 0,318 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 60-100 % durante 25 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron ay se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 55 (1,9 mg, 3,02 μ mol, rendimiento del 9,50 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (s a, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,11 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,70-4,57 (m, 2H), 4,54-4,41 (m, 2H), 4,29 (dd, $J=11,3, 7,2$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,51 min, EM (IEN) m/z: 611,25 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 97 %.

EJEMPLO 56

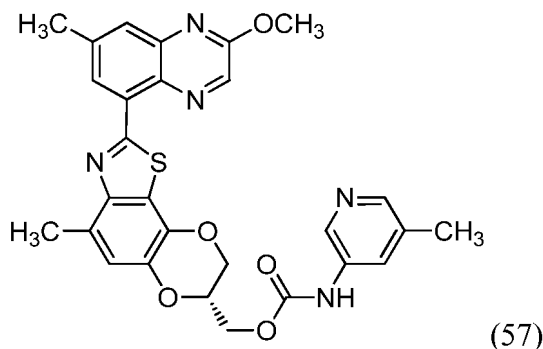
(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 41A (15 mg, 0,032 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 6-metilpiridin-3-amina (12,03 mg, 0,111 mmol) en DMC (1 ml) seguido de DIEA (0,056 ml, 0,318 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 45-90 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 56 (6,7 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 38,0 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,59 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,54-4,41 (m, 2H), 4,27 (dd, J=10,9, 7,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,1 min, EM (IEN) m/z: 544,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 57

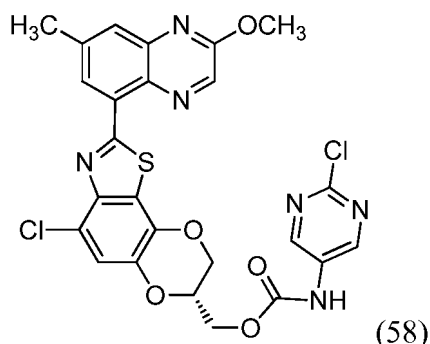
(5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



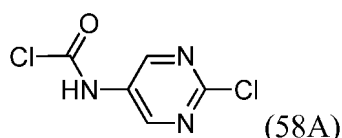
A una solución del Intermedio 41A (15 mg, 0,032 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 5-metilpiridin-3-amina (12,03 mg, 0,111 mmol) en DMC (1 ml) seguido de DIEA (0,056 ml, 0,318 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 65-100 % durante 12 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 57 (9,5 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 53,9 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (s a, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,64 (s a, 1H), 4,59 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,51-4,39 (m, 2H), 4,27 (dd, J=11,1, 7,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,12 min, EM (IEN) m/z: 544,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 58

(2-cloropirimidin-5-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 58A: cloruro de 2-cloropirimidin-5-ilcarbámico



5

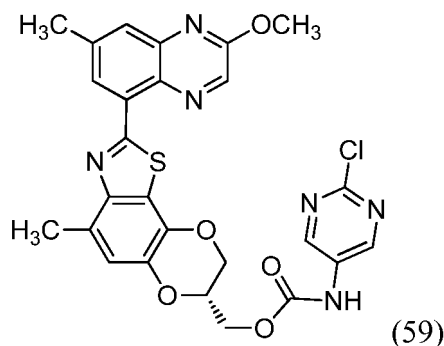
10 A una solución de 2-cloropirimidin-5-amina (120 mg, 0,926 mmol) en DCM (8 ml) a 0 °C se le añadió fosgeno (15 % en tolueno) (3,27 ml, 4,63 mmol) seguido de DIEA (0,210 ml, 1,204 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, después, se calentó lentamente a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío para dar el Intermedio 58A, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: método C, TR = 1,08 min, EM (IEN) m/z: 188 (M+H)⁺ (carbamato de metilo).

Ejemplo 58:

15 Al Intermedio 25K (16 mg, 0,037 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió el Intermedio 58A (35,7 mg, 0,186 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,065 ml, 0,372 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó mediante una pequeña cantidad de agua al 10 %/acetonitrilo con TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 65-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 58 (4,7 mg, 7,95 µmol, rendimiento del 21,35 %) RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 (s a, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,64 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,56-4,45 (m, 2H), 4,31 (dd, J=11,3, 7,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,60 min, EM (IEN) m/z: 585,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

25 EJEMPLO 59

(2-cloropirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



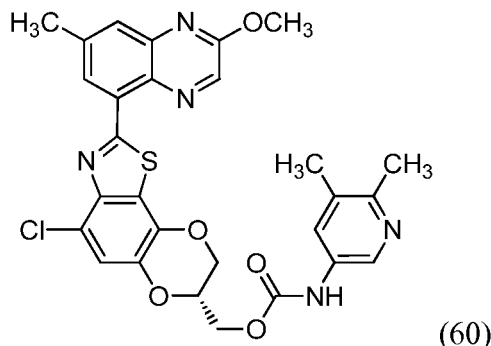
30

35 A una solución del Intermedio 38B (15 mg, 0,037 mmol) en THF (1 ml) se le añadió el Intermedio 58A (35,2 mg, 0,183 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,064 ml, 0,366 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó mediante una pequeña cantidad de agua al 10 %/acetonitrilo con TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró, el material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 65-100 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 59 (3,2 mg, 5,44 µmol, rendimiento del 14,84 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 (s a, 1H), 8,82 (s a, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,56 (s, 1H),

7,80 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,59 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 4,55-4,41 (m, 2H), 4,27 (dd, $J=11,0$, 7,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,62 min, EM (IEN) m/z: 565,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

5 EJEMPLO 60

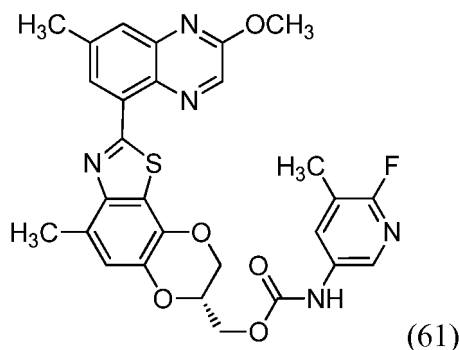
(5,6-dimetilpiridin-3-il) carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución de 5,6-dimetilpiridin-3-amina (17,37 mg, 0,142 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió el Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en THF y tolueno seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-85 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 60 (9,8 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 40,1 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,94 (d, $J=12,7$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,65 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,33 (dd, $J=11,1$, 7,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,14 min, EM (IEN) m/z: 578,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 61

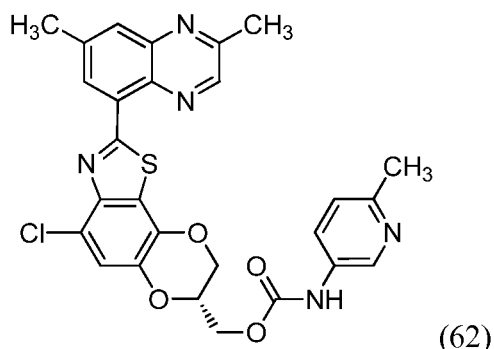
(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 41A (15 mg, 0,032 mmol) en DCM (1 ml) y THF (0,5 ml) se le añadió 6-fluoro-5-metilpiridin-3-amina (14,03 mg, 0,111 mmol) en DMC (1 ml) seguido de DIEA (0,056 ml, 0,318 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 70-100 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 61 (4,1 mg, 7,30 μmol, rendimiento del 22,97 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,11 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,88 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,64 (s a, 1H), 4,59 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,27 (dd, $J=11,1$, 7,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,686 min, EM (IEN) m/z: 562,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 62

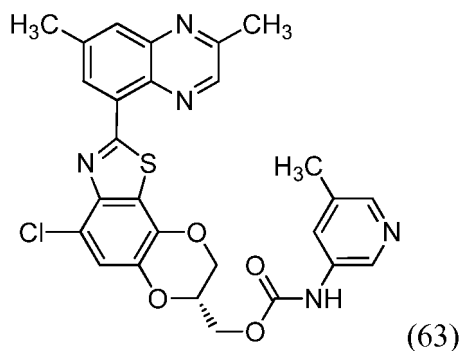
(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2,7-dimetilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



5 A una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en THF y tolueno se le añadió 6-metilpiridin-3-amina (15,38 mg, 0,142 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-85 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron ay se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 62 (11,2 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 48,9 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,65 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,54-4,42 (m, 2H), 4,33 (dd, J=11,1,7,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). CL-EM: método C, TR 2,08 min, EM (IEN) m/z: 564,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 63

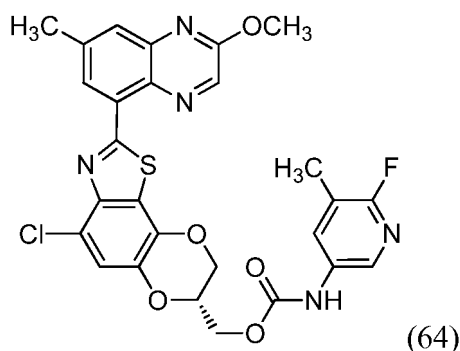
20 (5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2,7-dimetilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



25 A 5-metilpiridin-3-amina (15,38 mg, 0,142 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en THF y tolueno seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-85 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron ay se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 63 (10,6 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 46,3 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (s a, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,28 (s a, 1H), 4,85-4,60 (m, 2H), 4,52 (s a, 2H), 4,32 (s a, 1H), 4,06 (s a, 3H), 2,62 (s a, 3H), 2,42 (s a, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,12 min, EM (IEN) m/z: 564,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 64

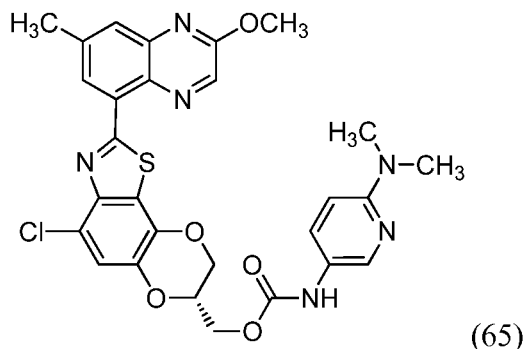
40 (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A 6-fluoro-5-metilpiridin-3-amina (17,93 mg, 0,142 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en THF y tolueno seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 70-100 % durante 12 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 64 (5,6 mg, 9,53 μ mol, rendimiento del 23,45 %). RMN ^{1} H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,10 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,76-4,60 (m, 2H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,62 min, EM (IEN) m/z: 582,15 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 65

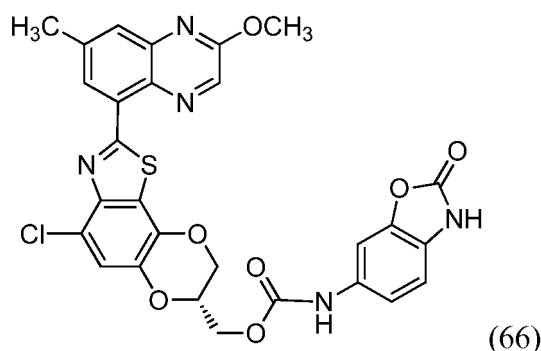
(6-(dimetilamino)piridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en THF y tolueno se le añadió N2,N2-dimetilpiridin-2,5-diamina (19,50 mg, 0,142 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 60-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 65 (10,1 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 41,5 %). RMN ^{1} H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,61 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,46-4,35 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,13 min, EM (IEN) m/z: 593,15 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 66

(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

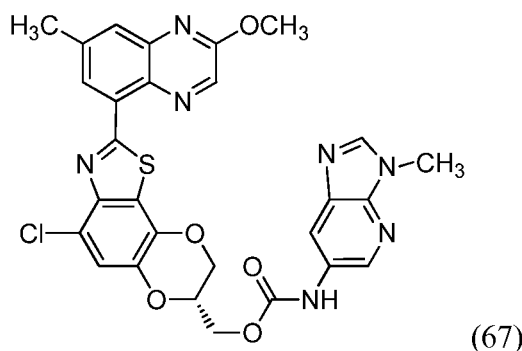


A una solución de 6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (21,35 mg, 0,142 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió el Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en THF y tolueno seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 60-100 % durante 12 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 66 (10,5 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 42,2 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,70-4,61 (m, 2H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,31 (dd, J=11,1,7,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,44 min, EM (IEN) m/z: 606,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 67

(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

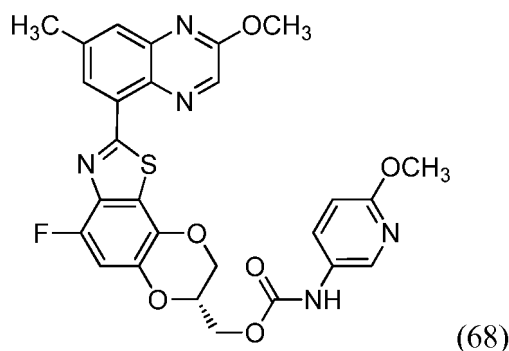


A una solución de 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina (21,07 mg, 0,142 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió el Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en THF y tolueno seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 40-100 % en 10 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 67 (7,0 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 27,1 %).

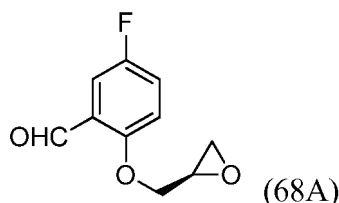
RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,62 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (dd, J=1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,66-4,57 (m, 2H), 4,53-4,42 (m, 2H), 4,31 (dd, J=11,9, 7,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,38 min, EM (IEN) m/z: 604,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 93 %.

EJEMPLO 68

(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

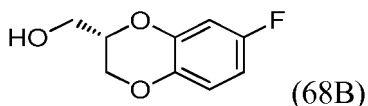


Intermedio 68A: (R)-5-fluoro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)benzaldehído



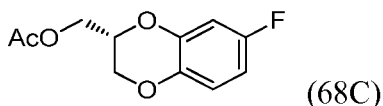
A una solución de 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (4,1 g, 29,3 mmol) en DMF (80 ml) se le añadieron 3-nitrobencenosulfonato de (R)-oxiran-2-ilmetilo (8,34 g, 32,2 mmol) y CS_2CO_3 (28,6 g, 88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 68A (5,6 g, 28,5 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,48 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J=8,1, 3,3$ Hz, 1H), 7,34-7,13 (m, 1H), 7,00 (dd, $J=9,1, 3,9$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J=11,1, 2,8$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J=11,2, 5,7$ Hz, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,96 (t, $J=4,4$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J=4,8, 2,6$ Hz, 1H). RMN ^{19}F (376 MHz, cloroformo-d) δ -121,53 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 1,54 min, EM (IEN) m/z: No (M+H) $^+$.

Intermedio 68B: (S)-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metanol



A una solución en agitación de Intermedio 68A (5,6 g, 28,5 mmol) en diclorometano (100 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadió mCPBA (9,69 g, 42,1 mmol). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2,199 ml, 28,5 mmol) en diclorometano (20 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico saturado, seguido de tiosulfato sódico al 10 % (50,0 ml), se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en 100 ml de MeOH y se añadió K_2CO_3 (11,84 g, 86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La TLC indicó una finalización de la reacción. El disolvente se retiró, el material residual se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y MeOH y se purificó con una columna ISCO de 120 g con EtOAc del 0-100 % en hexanos durante 40 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron hasta el Intermedio 68B (4,6 g, 24,98 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,82 (dd, $J=8,8, 5,5$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J=9,4, 3,0$ Hz, 1H), 6,60-6,52 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 2H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,95-3,80 (m, 2H). RMN ^{19}F (376 MHz, cloroformo-d) δ -121,14 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 1,43 min, EM (IEN) m/z: No (M+H) $^+$.

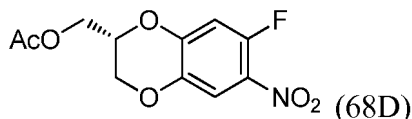
Intermedio 68C: (R)-(7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



A una solución del Intermedio 68B (4,6 g, 24,98 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota TEA (8,70 ml,

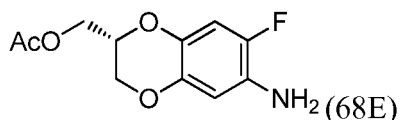
62,4 mmol) seguido de cloruro de acetilo en DCM (31,2 ml, 1 M, 31,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, después a temperatura ambiente durante 1,0 h. La CLEM indicó una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 68C (5,45 g, 24,09 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,82 (dd, J=8,9, 5,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=9,4, 30 Hz, 1H), 6,61-6,53 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,32 (t, J=5,0 Hz, 2H), 4,29-4,24 (m, 1H), 4,03 (dd, J=11,7, 6,8 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -120,89 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 1,80 min, EM (IEN) m/z: 249 (M+Na)⁺.

10 Intermedio 68D: (R)-(7-fluoro-6-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



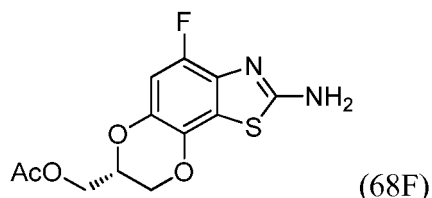
A una solución del Intermedio 68C (5,45 g, 24,09 mmol) en ácido acético (50 ml) enfriada a 0 °C con un baño de hielo se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (5,62 ml, 120 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 4 h. Se inactivó con agua enfriada con hielo y se diluyó con EtOAc. El acuoso se retiró y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (3X), salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, la muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexano durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 68D (3,4 g, 12,54 mmol, rendimiento del 52,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,69 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,61-4,47 (m, 1H), 4,43-4,29 (m, 3H), 4,09 (dd, J=11,9, 7,0 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 1,73 min, EM (IEN) m/z: 294 (M+Na)⁺.

Intermedio 68E: (R)-(6-amino-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)macetato de etilo



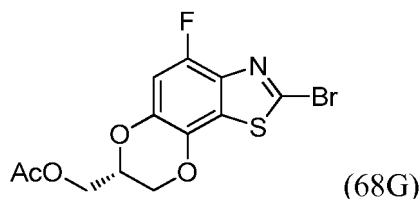
A una solución del Intermedio 68D (4,3 g, 15,86 mmol) en MeOH (50 ml) y THF (50 ml) enfriada con un baño de hielo se le añadió cloruro de amonio (13,57 g, 254 mmol) y polvo de cinc (8,29 g, 127 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después a temperatura ambiente durante 1,0 h. La HPLC indicó una finalización de la reacción. Se retiraron MeOH y THF al vacío. El material residual se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. La mezcla se filtró a través de una capa de celite húmedo para retirar material insoluble. El filtrado se recogió, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró para dar el Intermedio 68E (3,8 g, 15,75 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. La muestra en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,61 (d, J=11,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,35-4,25 (m, 3H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,00 (dd, J=11,4, 6,6 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -141,30 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 0,90 min, EM (IEN) m/z: 242 (M+H)⁺.

Intermedio 68F: (R)-(2-amino-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)macetato de etilo



Al Intermedio 68E (3,8 g, 15,75 mmol) disuelto en acetonitrilo (50 ml) se le añadió tiocianato de amonio (1,799 g, 23,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota tribromuro de benciltrimetilamonio (6,45 g, 16,54 mmol) en acetonitrilo (8 ml) (5 min). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La HPLC y la CLEM indicaron una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc/THF/bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 68F (4,6 g, 15,42 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,72 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,44 (s a, 2H), 4,52-4,26 (m, 4H), 4,15 (dd, J=11,4, 7,0 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -133,26 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 1,58 min, EM (IEN) m/z: 299 (M+H)⁺.

Intermedio 68G: (R)-(2-bromo-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)macetato de etilo

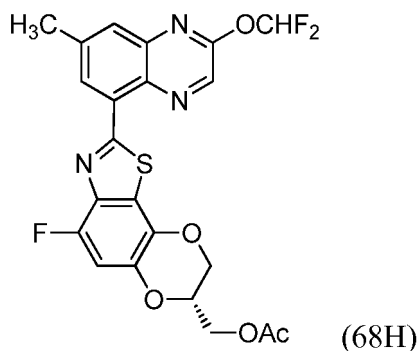


Se añadió nitrito de *terc*-butilo (3,57 ml, 27,0 mmol) a bromuro de cobre (II) (5,86 g, 26,2 mmol) en acetonitrilo seco (15 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una suspensión del Intermedio 68F (4,6 g, 15,42 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La CLEM indicó una finalización de la reacción. Se retiró acetonitrilo al vacío, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2X), bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 68G (5 g, 13,81 mmol, rendimiento del 90%) en forma de un sólido de color pardo. La muestra se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,85 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 4,50-4,32 (m, 4H), 4,18 (dd, *J*=11,6, 7,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -128,77 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,14 min, EM (IEN) *m/z*: 361,9 y 363,9 (M+H)⁺.

Intermedio 68H:

(R)-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino

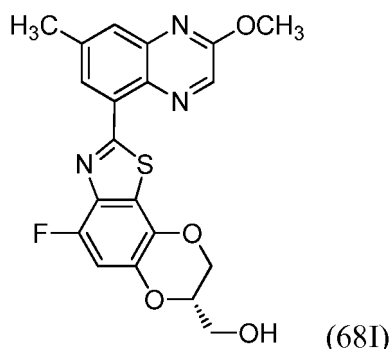
[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



Al Intermedio I-1 (350 mg, 1,041 mmol), Intermedio 68G (377 mg, 1,041 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (42,5 mg, 0,052 mmol) se les añadieron tolueno (3 ml) y EtOH (1 ml). La mezcla se soncó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (1,041 ml, 2M, 2,082 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 40 min. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc y NaHCO₃, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos durante 20 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice seguido de MeOH al 0-20 % en DCM durante 20 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 68H (750 mg, 0,992 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,78 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,82-7,43 (m, 1H), 6,84 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,44 (dd, *J*=11,4, 2,2 Hz, 1H), 4,36 (t, *J*=5,0 Hz, 2H), 4,21 (dd, *J*=11,4, 7,0 Hz, 1H), 2,63 (s, 3 H), 2,11 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -89,72 (s, 2F), -129,81 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,50 min, EM (IEN) *m/z*: 492 (M+H)⁺.

Intermedio 68I:

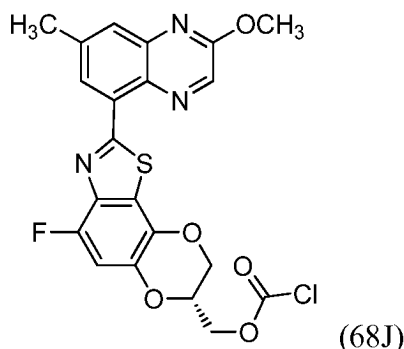
(S)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



Al Intermedio 68H (511 mg, 1,04 mmol) en THF (5 ml) se le añadió metóxido sódico 4,37 M en MeOH (0,833 ml, 3,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CLEM indicó una reacción limpia. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (5,0 ml) y se extrajo con EtOAc (5X). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el Intermedio 68I (390 mg, 0,943 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,72 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,76 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=11,2, 2,2 Hz, 1H), 4,39 (ddd, J=10,8, 4,8, 2,2 Hz, 2H), 4,33-4,26 (m, 2H), 4,14 (s a, 3H), 2,64 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,41 min, EM (IEN) m/z: 414 (M+H)⁺.

Intermedio 68J:

carbonoclorhidrato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



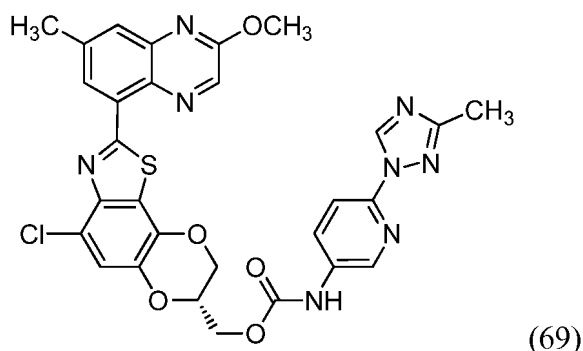
A una solución del Intermedio 68I en THF (3 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (1,024 ml, 1,451 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución del Intermedio 68J se burbujeó con argón durante 1 h y se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: método C, TR = 2,63 min, EM (IEN) m/z: 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 68:

A una solución del Intermedio 68J (15 mg, 0,032 mmol) en tolueno y THF (0,5 ml) se le añadió 6-metoxipiridin-3-amina (13,70 mg, 0,110 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,055 ml, 0,315 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 55-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 68 (4,2 mg, 7,45 μmol, rendimiento del 23,64 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,14 (d, J=10,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,73-4,57 (m, 2H), 4,45 (s a, 2H), 4,29 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,08 (s a, 3H), 3,80 (s a, 3H), 2,63 (s a, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,49 min, EM (IEN) m/z: 563,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 69

(6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il) carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7, 8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

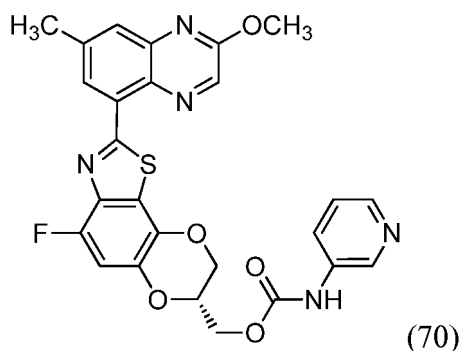


(69)

A una solución del Intermedio 25L (20 mg, 0,041 mmol) en THF y tolueno se le añadió 6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina (24,91 mg, 0,142 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,071 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 60-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 69 (1,5 mg, 2,282 μ mol, rendimiento del 5,62 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,32 (s a, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,63-8,52 (m, 2H), 8,11 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,72 (s a, 1H), 4,66 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 4,50 (s a, 2H), 4,35 (dd, $J=11,0$, 7,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,52 min, EM (IEN) m/z: 631,15 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 70

piridin-3-ilcarbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

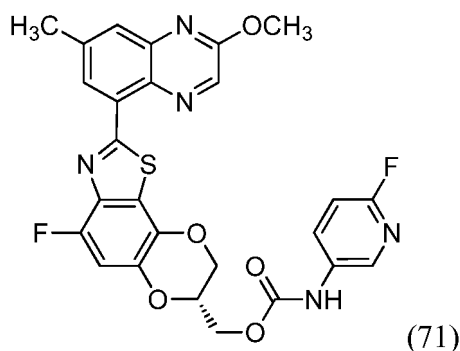


(70)

A una solución del Intermedio 68J (15 mg, 0,032 mmol) en tolueno y THF (0,5 ml) se le añadió piridin-3-amina (10,38 mg, 0,110 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,055 ml, 0,315 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 55-95 % durante 18 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 70 (2,6 mg, 4,82 μ mol, rendimiento del 15,31 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,12 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,90 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,14 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,63 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 4,53-4,41 (m, 2H), 4,29 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,07 (s a, 3H), 2,63 (s a, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,00 min, EM (IEN) m/z: 534,15 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 71

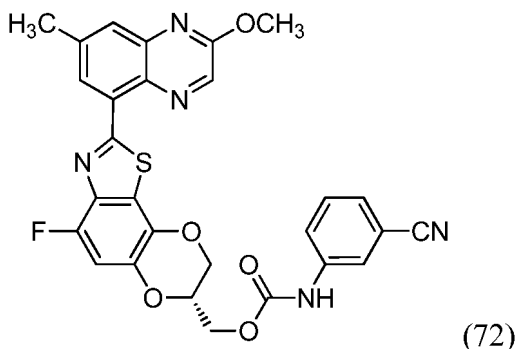
(6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 68J (15 mg, 0,032 mmol) en tolueno y THF (0,5 ml) se le añadió 6-fluoropiridin-3-amina (12,37 mg, 0,110 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,055 ml, 0,315 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 55-100 % durante 18 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 71 (3,3 mg, 5,98 μ mol, rendimiento del 18,98 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,20 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,15 (t, $J=11,1$ Hz, 2H), 4,69 (s a, 1H), 4,63 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 4,53-4,40 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,57 min, EM (IEN) m/z: 552,1 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 72

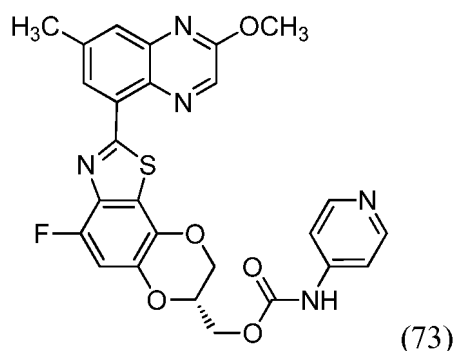
(3-cianofenil)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 68J (15 mg, 0,032 mmol) en tolueno y THF (0,5 ml) se le añadió 3-aminobenzonitrilo (13,03 mg, 0,110 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,055 ml, 0,315 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 60-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 72 (2,1 mg, 3,73 μ mol, rendimiento del 11,83 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,29 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03-7,71 (m, 3H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,14 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,63 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,35-4,23 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,57 min, EM (IEN) m/z: 558,20 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 73

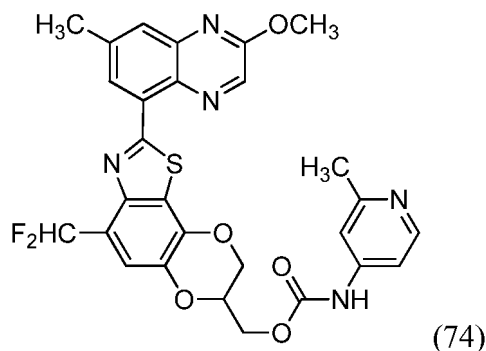
piridin-4-ilcarbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución del Intermedio 68J (15 mg, 0,032 mmol) en tolueno y THF (0,5 ml) se le añadió piridin-4-amina (10,38 mg, 0,110 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,055 ml, 0,315 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 55-95 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 73 (2,7 mg, 5,06 μ mol, rendimiento del 16,05 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,44 (s a, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, $J=4,4$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,64 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 4,56-4,44 (m, 2H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,00 min, EM (IEN) m/z: 534,15 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

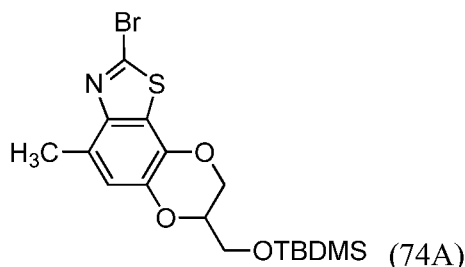
EJEMPLO 74

(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (4-(difluorometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 74A:

2-bromo-7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxmo[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol



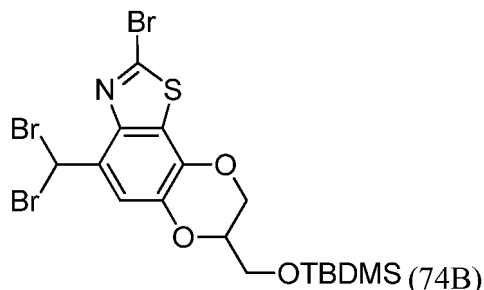
A una solución en agitación del Intermedio I-7I (1,17 g, 3,70 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (0,781 g, 5,18 mmol) e imidazol (0,441 g, 6,48 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en una columna ISCO de 40 g la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 30 min de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 74A (1,6 g, 3,72 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 6,84 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J=11,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H),

3,94 (dd, $J=10,8, 4,4$ Hz, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 2,59 (d, $J=0,9$ Hz, 3H), 0,93-0,90 (m, 9H), 0,10 (d, $J=3,5$ Hz, 6H). CL-EM: método C, TR = 2,13 min, EM (IEN) m/z: 430 y 432 (M+H)⁺.

Intermedio 74B:

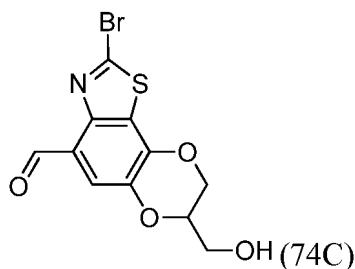
5

2-bromo-7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(dibromometil)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol



- 10 A una solución del Intermedio 74A (300 mg, 0,697 mmol) en CCl₄ (5 ml) se le añadió NBS (273 mg, 1,533 mmol) y peróxido benzoico (16,88 mg, 0,070 mmol). La mezcla se calentó a reflujo (baño de aceite a 90 °C) durante 3 h. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para producir el Intermedio 74B (410 mg, 0,697 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. La muestra se usó para la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,50 (dd, $J=10,9, 1,9$ Hz, 1H), 4,34-4,21 (m, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,85 (dd, $J=10,9, 6,5$ Hz, 1H), 2,78 (s, 1H), 0,93-0,91 (m, 9H), 0,13-0,09 (m, 6H). CL-EM: método C, TR = 1,80 y 1,93 min, EM (IEN) m/z: No (M+H)⁺.
- 15

Intermedio 74C: 2-bromo-7-(hidroximetil)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-4-carbaldehído



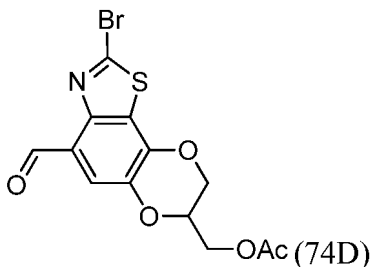
20

- A una solución del Intermedio 74B (410 mg, 0,697 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió gota a gota, lentamente nitrato de plata (1,2 g, 6,97 mmol) en agua (3 ml). Se formó un precipitado de color blanco y la mezcla se calentó a reflujo (baño de aceite a 100 °C) durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió a 100 ml de agua. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con CHCl₃ (3X). El filtrado combinado se extrajo con CHCl₃ y la capa orgánica se combinó, se lavó con NaHCO₃, salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 15 min, la fracción deseada se concentró para dar el Intermedio 74C (140 mg, 0,424 mmol, rendimiento del 60,8 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,68 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 2H), 4,05-3,89 (m, 2H). CL-EM: método C, TR = 1,80 min, EM (IEN) m/z: 330 y 332 (M+H)⁺.
- 25
- 30

Intermedio 74D:

35

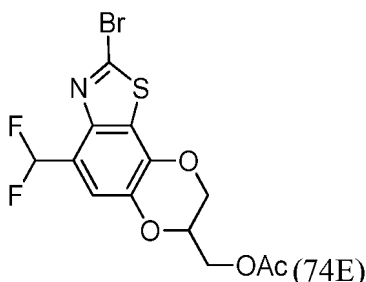
(2-bromo-4-formil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



A una solución del Intermedio 74C (230 mg, 0,697 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió TEA (0,243 ml, 1,742 mmol), seguido de cloruro de acetilo en DCM (0,871 ml, 0,871 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 2,0 h. La CLEM indicó una reacción limpia. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, la muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 74D (160 mg, 0,430 mmol, rendimiento del 61,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,74 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,59-4,47 (m, 2H), 4,45-4,33 (m, 2H), 4,32-4,22 (m, 1H), 2,13 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,12 min, EM (IEN) m/z: 372 y 374 (M+H)⁺.

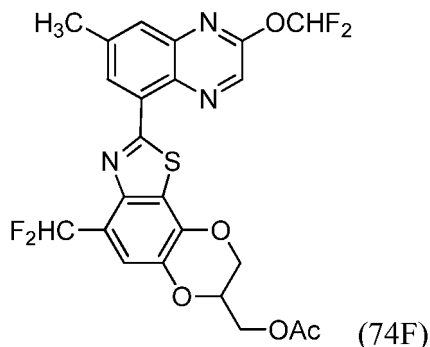
Intermedio 74E: (2-bromo-4-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



A una solución del Intermedio 74D (110 mg, 0,296 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió gota a gota DAST (0,4 ml, 3,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 74E (80 mg, 0,203 mmol, rendimiento del 68,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 (s, 1H), 7,51-7,14 (m, 1H), 4,56-4,46 (m, 2H), 4,38 (dd, J=5,1, 2,9 Hz, 2H), 4,29-4,19 (m, 1H), 2,14 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -111,81 (s, 2F). CL-EM: método C, TR = 2,16 min, EM (IEN) m/z: 393,9 y 395,9 (M+H)⁺.

Intermedio 74F:

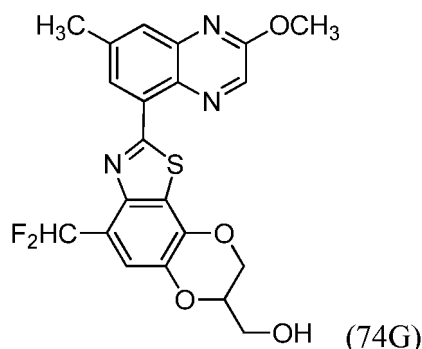
(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



Al Intermedio I-1 (74,1 mg, 0,292 mmol), Intermedio 74E (115 mg, 0,292 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11,91 mg, 0,015 mmol) se les añadieron tolueno (4,5 ml) y EtOH (1,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,292 ml, 2M, 0,583 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 40 min. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en un cartucho de columna ISCO de 40 g para la purificación. El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos durante 20 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 74F (153 mg, 0,292 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,81 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,80 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,86-7,47 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 4,57-4,52 (m, 2H), 4,42 (dd, J=5,0, 1,7 Hz, 2H), 4,30 (dd, J=11,8, 7,6 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -89,75 (s, 2F), -111,58 (s, 2F). CL-EM: método C, TR = 2,59 min, EM (IEN) m/z: 524 (M+H)⁺.

Intermedio 74G:

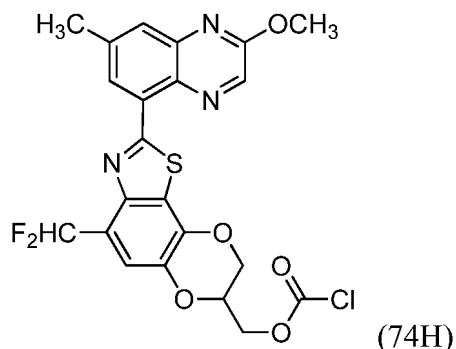
(4-(difluorometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



A una solución del Intermedio 74F (153 mg, 0,292 mmol) en THF (5 ml) se le añadió metóxido sódico en MeOH (0,31 ml, 4,7 M, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (5,0 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró para dar el Intermedio 74G (120 mg, 0,269 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,71-8,65 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,77 (dd, $J=1,8$, 0,9 Hz, 1H), 7,76-7,47 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,55 (dd, $J=10,7$, 1,7 Hz, 1H), 4,44-4,33 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,06-3,91 (m, 2H), 2,67 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, cloroformo-d) δ -111,42 (d, $J=10,3$ Hz, 2F). CL-EM: método C, TR = 2,51 min, EM (IEN) m/z: 446,1 (M+H) $^+$.

Intermedio 74H:

carbonoclorhidrato de (4-(difluorometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



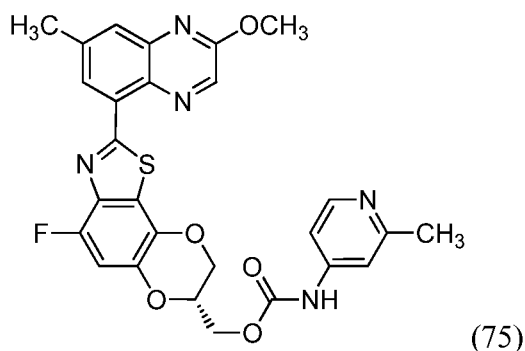
A una solución del Intermedio 74G (83 mg, 0,186 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,657 ml, 0,932 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución del Intermedio 74H se burbujeó con argón durante 2 h. Y se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: método C, TR = 2,77 min, EM (IEN) m/z: 508 (M+H) $^+$.

Ejemplo 74:

A una solución de 2-metilpiridin-4-amina (9,69 mg, 0,090 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió DIEA (0,045 ml, 0,256 mmol) seguido de una solución del Intermedio 74H (13 mg, 0,026 mmol) en tolueno y THF (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC) y se concentró. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 55-95 % durante 30 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 74 (7,6 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 50,2 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,39 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,78-7,46 (m, 3H), 7,35 (s a, 1H), 4,81-4,64 (m, 2H), 4,61-4,46 (m, 2H), 4,40 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,08 (s a, 3H), 2,64 (s a, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,18 min, EM (IEN) m/z: 580,15 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 75

2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

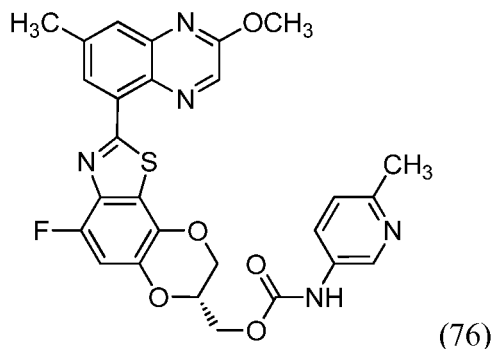


(75)

A una solución del Intermedio 68J (15 mg, 0,032 mmol) en tolueno y THF (0,5 ml) se le añadió 2-metilpiridin-4-amina (11,93 mg, 0,110 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,055 ml, 0,315 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 35-70 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 75 (1 mg, 1,735 μ mol, rendimiento del 5,50 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,25 (s a, 1H), 8,76 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,51 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,29-6,97 (m, 2H), 4,74 (s a, 1H), 4,65-4,51 (m, 3H), 4,32 (t, J=8,9 Hz, 1H), 4,08 (s a, 3H), 2,64 (s a, 3H), 2,58 (s a, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,17 min, EM (IEN) m/z: 548,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 95 %.

EJEMPLO 76

(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

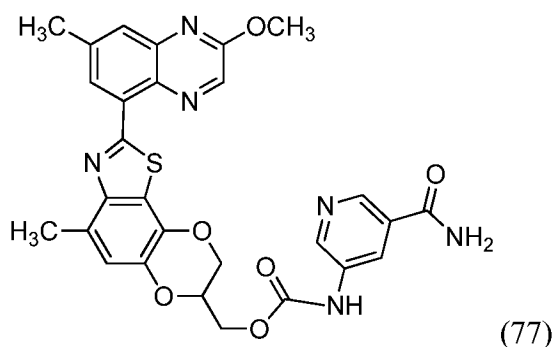


(76)

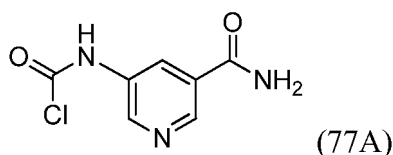
A una solución del Intermedio 68J (57,6 mg, 0,121 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió 6-metilpiridin-3-amina (26,2 mg, 0,242 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,211 ml, 1,210 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 30-100 % en 10 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 76 (21 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 25,7 %). RMN ¹⁹F (376 MHz, acetonitrilo-d₃) δ -76,31 (s, 1F), -131,97 (s, 1F). RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,82 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,11 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,51 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,65-4,59 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 3H), 4,32 (dd, J=11,7, 6,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,14 min, EM (IEN) m/z: 548,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): 99 %.

EJEMPLO 77

(5-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 77A: cloruro de 5-carbamoilpiridin-3-ilcarbámico



5

A una suspensión de 5-aminonicotinamida (83 mg, 0,605 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadió fosgeno (15 % en tolueno) (2,134 ml, 3,03 mmol) seguido de la adición de DIEA (0,137 ml, 0,787 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, después se calentó hasta una temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío para dar el Intermedio 77A en forma de un sólido de color amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: método C, TR = 0,23 min, EM (IEN) m/z: 196 (M+H)⁺ (carbamato de metilo).

10

Ejemplo 77:

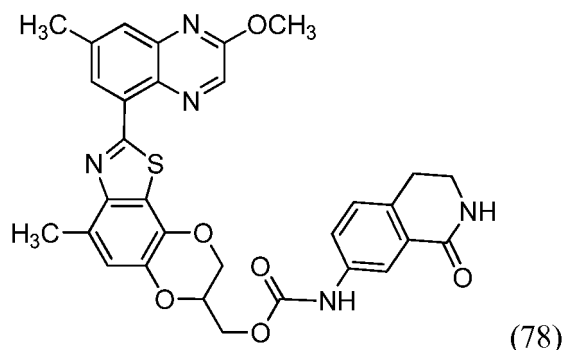
A una solución del Intermedio 1-7 (12 mg, 0,029 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió una suspensión del Intermedio 77A (17,55 mg, 0,088 mmol) en DCM (1 ml) seguido de DIEA (0,051 ml, 0,293 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó mediante una gota de agua al 10 %/acetonitrilo con TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró, el material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 35-70 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 77 (4,2 mg, 6,75 μmol, rendimiento del 23,03 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (s a, 1H), 8,73 (d, J=9,4 Hz, 2H), 8,69 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,57 (s a, 1H), 6,98 (s a, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,60 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,54-4,41 (m, 2H), 4,29 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,07 (s a, 3H), 2,67 (s a, 3H), 2,63 (s a, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,07 min, EM (IEN) m/z: 574,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 92 %.

25

EJEMPLO 78

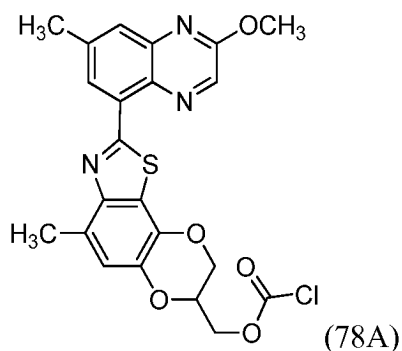
(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

30



Intermedio 78A:

35 carbonoclorhidrato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



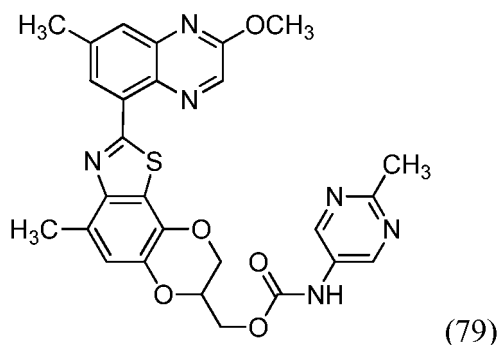
A una suspensión del Intermedio 1-7 (100 mg, 0,244 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,861 ml, 1,221 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de reacción. El disolvente se retiró al vacío para dar el Intermedio 78A en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: método C, TR = 2,78 min, EM (IEN) m/z: 472 (M+H)⁺.

Ejemplo 78:

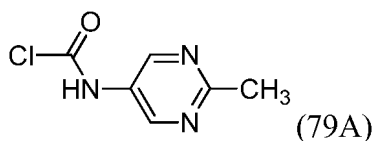
A una solución de 7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (12,03 mg, 0,074 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una suspensión del Intermedio 78A (10 mg, 0,021 mmol) en THF seguido de DIEA (0,037 ml, 0,212 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 55-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 78 (4,5 mg, 7,53 μmol, rendimiento del 35,5 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,55 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,99 (s a, 1H), 4,70-4,55 (m, 2H), 4,43 (d, J=11,0 Hz, 2H), 4,27 (s a, 1H), 4,07 (s a, 3H), 2,83 (s a, 2H), 2,67 (s a, 3H), 2,63 (s a, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,50 min, EM (IEN) m/z: 598,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 79

(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7, 8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 79A: cloruro de 2-metilpirimidin-5-ilcarbámico



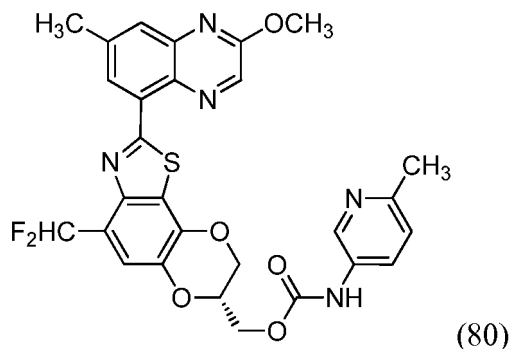
A una suspensión de 2-metilpirimidin-5-amina (68 mg, 0,623 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió fosgeno (15 % en tolueno) (2,197 ml, 3,12 mmol) seguido de la adición de DIEA (0,163 ml, 0,935 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío para dar el Intermedio 79A en forma de un sólido de color amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: método C, TR = 0,57 min, EM (IEN) m/z: 154 (M+H)⁺ (carbamato de metilo).

Ejemplo 79:

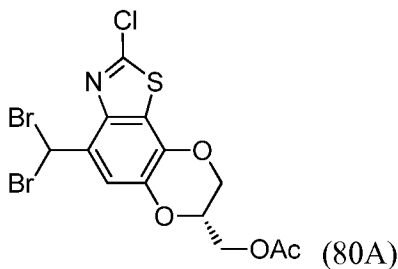
A una solución del Intermedio 1-7 (10 mg, 0,024 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió una suspensión del Intermedio 79A (20,95 mg, 0,122 mmol) en DCM (2 ml) seguido de DIEA (0,043 ml, 0,244 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió otra porción del Intermedio 79A (20,95 mg, 0,122 mmol) a la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó mediante agua al 10 %/acetonitrilo con TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró, el material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 50-80 % durante 25 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 79 (4,2 mg, 7,40 μ mol, rendimiento del 30,3 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16 (s a, 1H), 8,75 (s a, 2H), 8,70 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 6,97 (s a, 1H), 4,69-4,55 (m, 2H), 4,53-4,39 (m, 2H), 4,27 (s a, 1H), 4,06 (s a, 3H), 2,66 (s a, 3H), 2,62 (s a, 3H), 2,55 (s a, 3H). CL-EM: método H, TR = 2,4 min, EM (IEN) m/z: 545,25 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 80

(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-(difluorometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

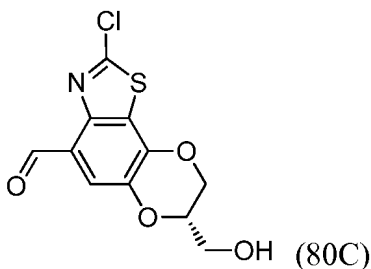


Intermedio 80A: (R)-(2-cloro-4-(dibromometil)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



A una solución del Intermedio 1-26 (350 mg, 1,116 mmol) en CCl_4 (8 ml) se le añadieron NBS (437 mg, 2,454 mmol) y peróxido de benzoico (27,0 mg, 0,112 mmol). La mezcla se calentó a reflujo (baño de aceite a 90 $^\circ\text{C}$) durante 3,5 h. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para dar el Intermedio 80A (526 mg, 1,115 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. La muestra se usó para la siguiente etapa sin purificación.

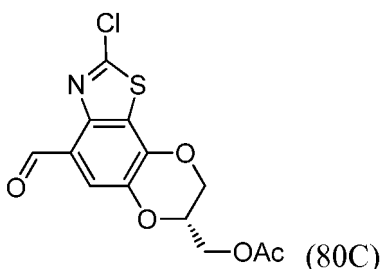
Intermedio 80B: (S)-2-cloro-7-(hidroximetil)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-4-carbaldehído



A una solución del Intermedio 80A (526 mg, 1,116 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió gota a gota nitrato de plata

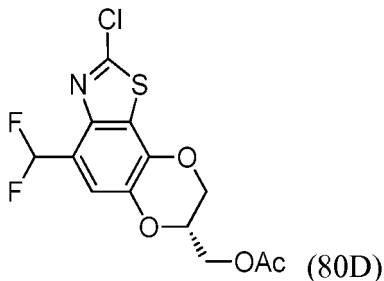
(1896 mg, 11,16 mmol) en agua (3 ml). Se formó un precipitado de color blanco y la mezcla se calentó a reflujo (baño de aceite a 100 °C) durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió a 100 ml de agua. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con CHCl_3 (3X). El filtrado combinado se extrajo con CHCl_3 y la capa orgánica se combinó, se lavó con NaHCO_3 , salmuera, se secó sobre MgSO_4 . La muestra en bruto se purificó por una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 15 min para dar el Intermedio 80B (250 mg, 0,875 mmol, rendimiento del 78 %). RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 10,58 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 4,39-4,24 (m, 2H), 3,86 (d, $J=4,4$ Hz, 2H). CLEM: método H, TR = 1,78 min, EM (IEN) m/z : 286,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 80C: (R)-(2-cloro-4-formil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



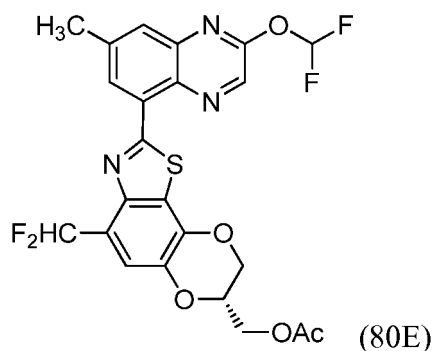
A una solución del Intermedio 80B (290 mg, 1,015 mmol) en THF (5 ml) se le añadió TEA (0,354 ml, 2,54 mmol), seguido de cloruro de acetilo en DCM (1,269 ml, 1,269 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N, bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, la muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 24 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 15 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 80C (258 mg, 0,787 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 10,69 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,58-4,48 (m, 2H), 4,39 (dd, $J=7,6$, 5,2 Hz, 2H), 4,32-4,25 (m, 1H), 2,13 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,97 min, EM (IEN) m/z : 328,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 80D: (R)-(2-cloro-4-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



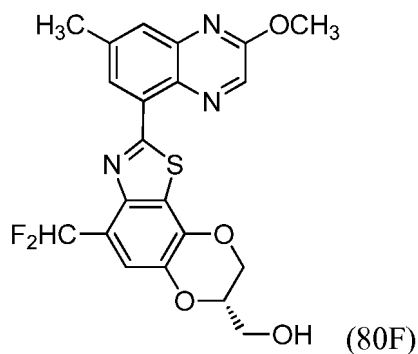
A una solución del Intermedio 80C (250 mg, 0,763 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió gota a gota DAST (1,008 ml, 7,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La CLEM indicó una pequeña conversión. Se añadió otra porción de DAST (1,008 ml, 7,63 mmol) y la mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante agua enfriada con hielo, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 , salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 80D (220 mg, 0,629 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{19}F (376 MHz, cloroformo- d) δ -111,85 (s, 2F). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,41-7,38 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,58-4,45 (m, 2H), 4,43-4,36 (m, 2H), 4,29-4,19 (m, 1H), 2,14 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 2,14 min, EM (IEN) m/z : 350,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 80E: (R)-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-(difluorometil)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



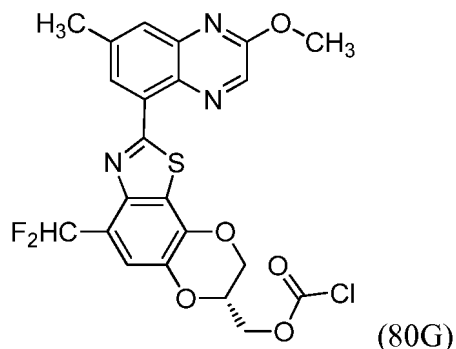
Al Intermedio I-1 (202 mg, 0,600 mmol), Intermedio 80D (210 mg, 0,600 mmol) y al aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (24,52 mg, 0,030 mmol) se les añadieron tolueno (4,5 ml) y EtOH (1,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,600 ml, 2M, 1,201 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 40 min. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en un cartucho de columna ISCO de 40 g para la purificación. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 100 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 80E (314 mg, 0,600 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{19}F (376 MHz, cloroformo-d) δ -89,75 (s, 2F), -111,50 (s, 2F). CL-EM: método H, TR = 2,59 min, EM (IEN) m/z: 524,1 (M+H)⁺.

Intermedio 80F: (S)-4-(difluorometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



Al Intermedio 80E (314 mg, 0,600 mmol) disuelto en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico 4,37 M en MeOH (2,100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con HCL 1 N (5,0 ml) y se extrajo con DCM (5X). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar el Intermedio 80F (200 mg, 0,449 mmol, rendimiento del 74,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,71 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,80 (dd, $J=1,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,78-7,50 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,98 (s a, 2H), 2,70 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, cloroformo-d) δ -111,42 (d, $J=11,4$ Hz, 2F). CL-EM: método H, TR = 2,51 min, EM (IEN) m/z: 446,1 (M+H)⁺.

Intermedio 80G: carbonoclorhidrato de (R)-4-(difluorometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



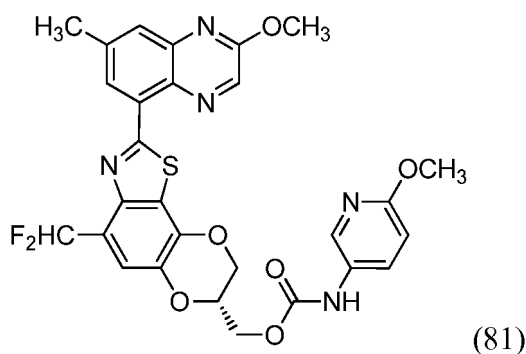
A una solución del Intermedio 80F (70 mg, 0,157 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,554 ml, 0,786 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla que contenía el Intermedio 80G se burbujeó con argón durante 3 h. La muestra se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: método H, TR = 2,76 min, EM (IEN) m/z: 508,1 (M+H)⁺ para carbamato de metilo.

Ejemplo 80:

A una solución de 6-metilpiridin-3-amina (11,18 mg, 0,103 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió DIEA (0,052 ml, 0,295 mmol) seguido de Intermedio 80G (15 mg, 0,030 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC) y se concentró. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-85 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron ay se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 80 (4,5 mg, 7,76 µmol, rendimiento del 26,3 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,60 (s a, 2H), 7,93 (s a, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,78-7,51 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 4,78-4,64 (m, 2H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,37 (s a, 1H), 4,07 (s a, 3H), 2,63 (s a, 3H), 2,54 (s a, 3H), 2,47 (s a, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,09 min, EM (IEN) m/z: 580,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 81

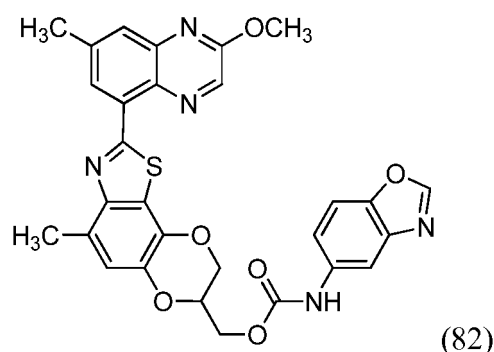
(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-(difluorometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxin o[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución de 6-metoxipiridin-3-amina (12,83 mg, 0,103 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió DIEA (0,052 ml, 0,295 mmol) seguido de Intermedio 80G (15 mg, 0,030 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CLEM indicó la formación del producto deseado. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC) y se concentró. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 60-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron ay se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 81 (7,8 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 44,3 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79-7,53 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,79 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,75-4,66 (m, 2H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,36 (dd, J=11,4, 7,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,49 min, EM (IEN) m/z: 596,25 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 82

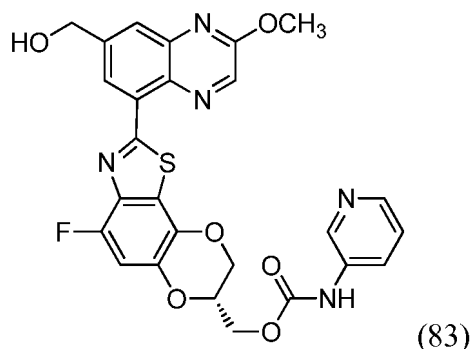
benzo[d]oxazol-5-ilcarbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



A una solución de benzo[d]oxazol-5-amina (9,95 mg, 0,074 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una suspensión del Intermedio 78A (10 mg, 0,021 mmol) en THF y tolueno seguido de DIEA (0,037 ml, 0,212 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 55-95 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 82 (5,0 mg, 7,46 μ mol, rendimiento del 35,2 %). CL-EM: método C, TR = 2,53 min, EM (IEN) m/z: 570,20 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 85 %.

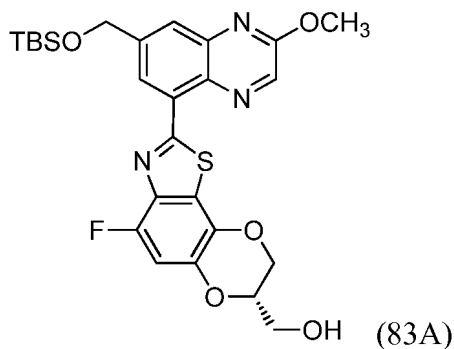
EJEMPLO 83

piridin-3-ilcarbamato de (R)-(4-fluoro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 83A:

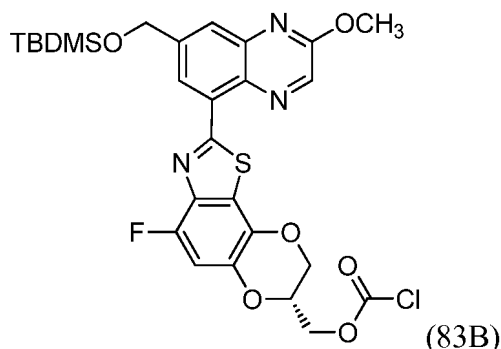
(S)-(2-(7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



Al Intermedio I-27 (100 mg, 0,232 mmol), Intermedio 68G (84 mg, 0,232 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,49 mg, 0,012 mmol) se les añadieron tolueno (3 ml) y EtOH (1 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,232 ml, 2 M, 0,465 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos durante 20 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice seguido de MeOH al 0-20 % en DCM durante 20 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir (R)-(2-(7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: método C, TR = 3,28 min, EM (IEN) m/z: 586,3 (M+H)⁺. La muestra se disolvió en THF (2 ml) y se trató con NaOH (0,348 ml, 0,697 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y NaHCO₃, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 83A (50 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 31,7 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,73 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,07-7,88 (m, 1H), 6,85 (d, J=10,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,49 (dd, J=11,1, 2,1 Hz, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,00-3,90 (m, 2H), 1,03-1,01 (m, 9H), 0,20-0,18 (m, 6H), RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -130,18 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,99 min, EM (IEN) m/z: 544,3 (M+H)⁺.

Intermedio 83B:

carbonoclorhidrato de (R)-(2-(7-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



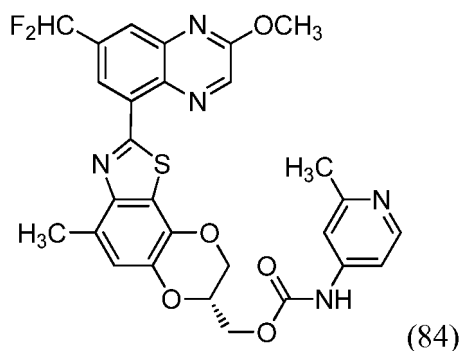
A una solución del Intermedio 83A (45 mg, 0,083 mmol) y DIEA (0,072 ml, 0,414 mmol) en THF (1 ml) se le añadió a fosgeno al 15 % en tolueno (0,175 ml, 0,248 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró y se secó al vacío para dar el Intermedio 83B en forma de un sólido de color amarillo. La muestra se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: método C, TR = 3,43 min, EM (IEN) m/z: 606 (M+H)⁺.

Ejemplo 83:

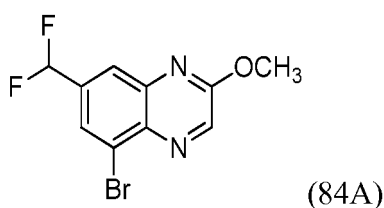
A una solución del Intermedio 83B (10 mg, 0,016 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadieron piridin-3-amina (4,66 mg, 0,049 mmol) y DIEA (0,029 ml, 0,165 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió TBAF (0,165 ml, 0,165 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 15-55 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 83 (4,0 mg, 6,84 μmol, rendimiento del 41,5 %). CL-EM: método C, TR = 1,56 min, EM (IEN) m/z: 550,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 94 %.

EJEMPLO 84

(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(2-(7-(difluorometil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 84A: 5-bromo-7-(difluorometil)-2-metoxiquinoxalina

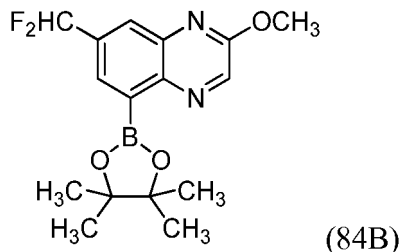


A una solución del Intermedio I-27A (100 mg, 0,374 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió DAST (0,495 ml, 3,74 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante una

noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃, salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó con una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 15 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 84A (65 mg, 0,225 mmol, rendimiento del 60,1 %) en forma de un sólido de color blanco, RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,62 (s, 1H), 7,99 (dd, J=11,8, 1,4 Hz, 2H), 7,00-6,57 (m, 1H), 4,14 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -111,58 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,08 min, EM (IEN) m/z: 289 y 291 (M+H)⁺.

Intermedio 84B:

10 7-(difluorometil)-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina

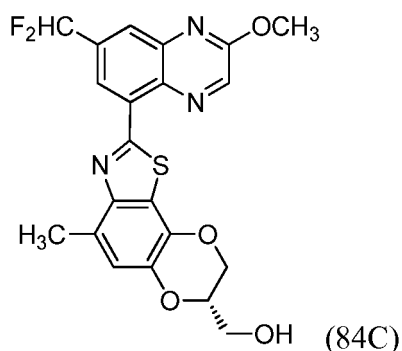


15 Una mezcla de Intermedio 84A (65 mg, 0,225 mmol), bispinacolatodiboro (86 mg, 0,337 mmol), acetato potásico (55,2 mg, 0,562 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó con argón durante 5 min, después se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,18 mg, 0,011 mmol). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc/agua, se retiró material insoluble por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de tolueno y se cargó en un cartucho de 12 g de gel de sílice el cual se eluyó con EtOAc al 5 % en hexanos durante 3 min, después un gradiente de 18 min de EtOAc del 5 % al 75 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se liofilizó para dar el Intermedio 84B (40 mg, 0,119 mmol, rendimiento del 52,9 %) en forma de un sólido de color pálido. CL-EM: método C, TR = 1,94 min, EM (IEN) m/z: 255 (M+H)⁺ (ácido borónico).

25 Intermedio 84C:

(S)-(2-(7-(difluorometil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino

[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



30

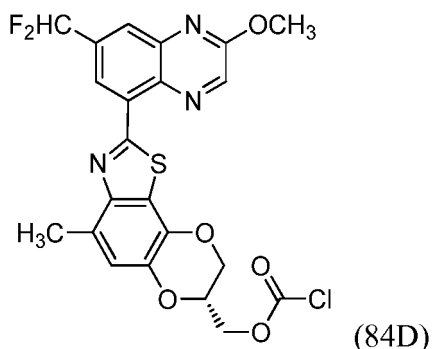
Al Intermedio 84B (40 mg, 0,119 mmol), Intermedio I-26 (37,3 mg, 0,119 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,86 mg, 5,95 μmol) se les añadieron tolueno (4,5 ml) y EtOH (1,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,119 ml, 2 M, 0,238 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 40 min. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente en una columna ISCO de 40 g la cual se eluyó con EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 20 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir (R)-(2-(7-(difluorometil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: método C, TR = 2,60 min, EM (IEN) m/z: 488(M+H)⁺. El intermedio se disolvió de nuevo en THF (2 ml) y se trató con metóxido sódico (0,054 ml, 4,37 M, 0,238 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. La muestra se purificó con una columna ISCO 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexano durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 84C (45 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 67,9 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,82 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,78 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,94-7,48 (m, 1H), 6,94 (d, J=0,7 Hz, 1H), 4,52-4,23 (m, 5H), 2,77 (d, J=0,9 Hz, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, cloroformo-d) δ -111,57

45

(s, 2F). CL-EM: método C, TR = 2,25 min, EM (IEN) m/z: 446 (M+H)⁺.

Intermedio 84D:

- 5 carbonoclorhidrato de (R)-(2-(7-(difluorometil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxin o[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



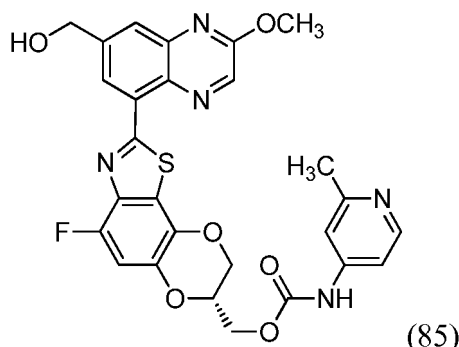
- 10 A una solución del Intermedio 84C (40 mg, 0,090 mmol) en THF (2 ml) se le añadió un fosgeno al 15 % en tolueno (0,317 ml, 0,449 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se secó al vacío para dar el Intermedio 84D en forma de un sólido de color amarillo. La muestra se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: método C, TR = 2,56 min, EM (IEN) m/z: 508 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 84:

- A una solución de 2-metilpiridin-4-amina (7,45 mg, 0,069 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió DIEA (0,034 ml, 0,197 mmol) seguido de Intermedio 84D (10 mg, 0,020 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC) y se concentró. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-80 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 84 (1,2 mg, 1,946 μmol, rendimiento del 9,88 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,86 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,46 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,53-7,28 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 4,69 (d, J=3,9 Hz, 1H), 4,61 (dd, J=11,4, 2,3 Hz, 1H), 4,58-4,46 (m, 2H), 4,30 (dd, J=11,4, 7,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,14 min, EM (IEN) m/z: 580,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 94 %.

EJEMPLO 85

- 30 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

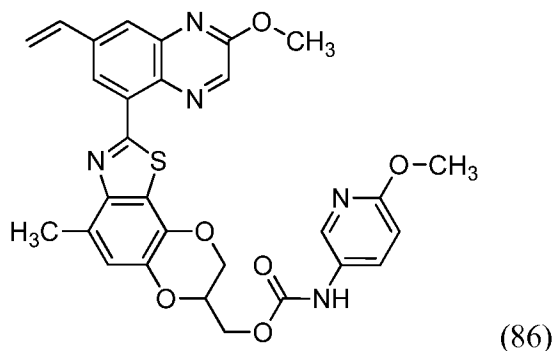


- 35 A una solución del Intermedio 83B (10 mg, 0,016 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron 2-metilpiridin-4-amina (5,35 mg, 0,049 mmol) y DIEA (0,029 ml, 0,165 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió TBAF (0,165 ml, 0,165 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método D, B al 30-70 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 85 (0,8 mg, 1,420 μmol, rendimiento del 8,60 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,35 (d,
- 40

$J=5,8$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,15 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 5,65 (s a, 1H), 4,83 (d, $J=3,6$ Hz, 2H), 4,71 (s a, 1H), 4,64 (dd, $J=11,6$, 2,2 Hz, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,31 (dd, $J=11,6$, 7,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 1,48 min, EM (IEN) m/z: 564,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

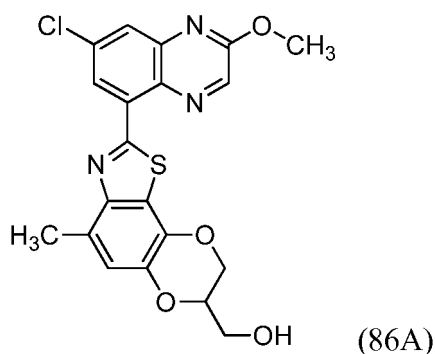
5 EJEMPLO 86

(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metil-7, 8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 86A:

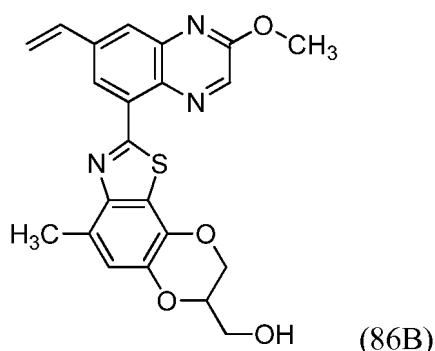
(2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



Al Intermedio I-28 (500 mg, 2,097 mmol), Intermedio I-7I (729 mg, 2,307 mmol) y al PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (86 mg, 0,105 mmol) se les añadieron tolueno (12,00 ml) y EtOH (4 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min, y se lavó abundantemente con N₂ durante 5 minutos, y se añadió carbonato sódico (1,722 ml, 3,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y una pequeña cantidad de EtOAc, y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo. El filtrado se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/Hexano) para dar producto adicional. Los productos combinados dieron el Intermedio 86A (812 mg, 1,89 mmol, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,58 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,52 (dd, $J=11,2$, 2,2 Hz, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,18 (dd, $J=11,3$, 7,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,70 (dt, $J=9,8$, 5,0 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H); CL-EM: método J, TR = 1,24 min, EM (IEN) m/z: 430,0 (M+H)⁺.

Intermedio 86B:

(2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metanol

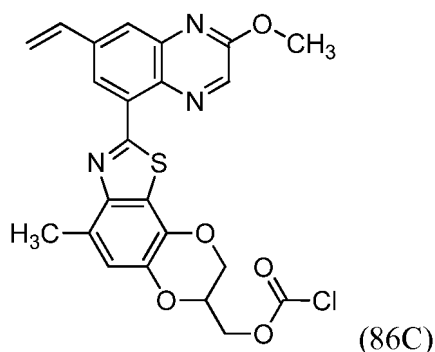


A un vial con una barra de agitación se le añadieron el Intermedio 86A (300 mg, 0,698 mmol), trifluoro(vinil)borato potásico (187 mg, 1,396 mmol), carbonato de cesio (682 mg, 2,094 mmol), (S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (43,5 mg, 0,070 mmol), diacetoxipaladio (7,83 mg, 0,035 mmol) y DMF (10 ml). Después de desgasificar con burbujeo de N₂ durante 10 minutos, el vial se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se calentó a 120 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó añadiendo 50 ml de EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración al vacío dio el producto Intermedio 86B en bruto (363 mg, 123 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

CL-EM: método J, TR = 0,92 min, EM (IEN) m/z: 422,2 (M+H)⁺.

Intermedio 86C:

carbonoclorhidrato de (2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo



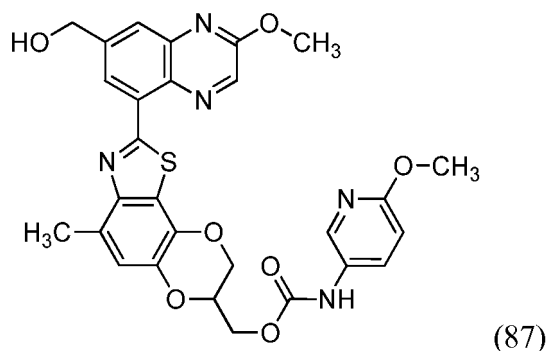
Se suspendió el Intermedio 86B (0,294 g, 0,698 mmol) en THF anhidro (20 ml). Se añadió fosgeno (1,836 ml, 3,49 mmol) en tolueno. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadieron otros 5 equiv. de fosgeno (1,836 ml, 3,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, el disolvente se retiró y el residuo se secó al vacío durante 2 h. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: método J, TR = 1,26 min, EM (IEN) m/z: 484,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 86:

Se disolvió el Intermedio 86C (65 mg, 0,134 mmol) en DCM (ml) y se mezcló con 6-metoxipiridin-3-amina (66,7 mg, 0,537 mmol). Se añadió DIEA (0,117 ml, 0,672 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 12 g, EtOAc al 0-50 %/Hexano) para proporcionar el Ejemplo 86 (51 mg, 0,089 mmol, rendimiento del 66,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMNN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s a, 1H), 8,82 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,07 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,86-7,71 (m, 1H), 7,08 (dd, J=17,6, 11,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J=0,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,20 (d, J=17,6 Hz, 1H), 5,58 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,69-4,56 (m, 2H), 4,50-4,37 (m, 2H), 4,27 (dd, J=11,3, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,69 (s, 3H); CL-EM: método L, TR = 2,636 min, EM (IEN) m/z: 572,2 (M+H)⁺.

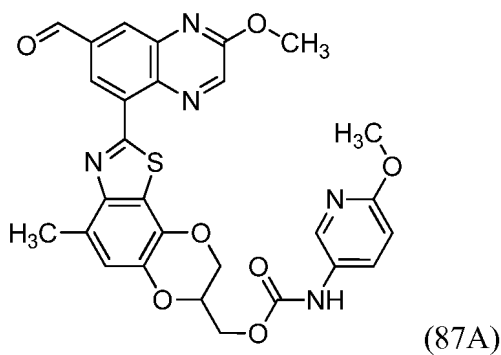
EJEMPLO 87

(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 87A:

- 5 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2-(7-formil-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



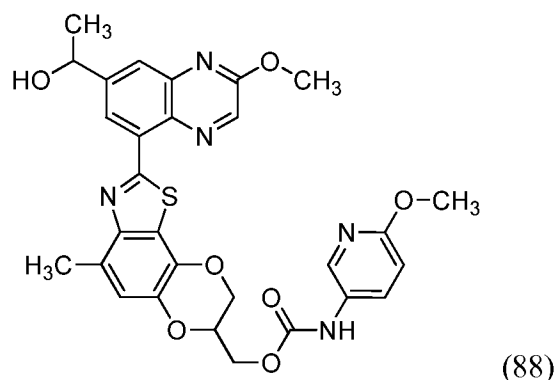
- 10 A una solución del Ejemplo 86 (50 mg, 0,087 mmol) y tetraóxido de osmio (0,011 ml, 1,749 μ mol) en THF (3 ml) y agua (1 ml) se le añadió peryodato sódico (56,1 mg, 0,262 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron 20 ml de agua y 30 ml de EtOAc, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 87A en forma de un sólido de color amarillo
- 15 (52,7 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 105 %). CL-EM: método J, TR = 1,04 min, EM (IEN) m/z: 574,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 87:

- Se disolvió el Intermedio 87A (25 mg, 0,044 mmol) en THF (1 ml)/MeOH (1 ml) y se trató con NaBH₄ (3,30 mg, 0,087 mmol) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 2 ml de NH₄Cl (ac.) saturado para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción que contenía el producto se purificó mediante CL/EM preparativa con la condición D y se secó mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 87 (7,1 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 26,9 %). RMNN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,78 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J=0,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J=9,1 Hz, 1H), 5,62 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J=5,5 Hz, 2H), 4,66-4,56 (m, 2H), 4,47-4,37 (m, 2H), 4,27 (dd, J=11,3, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); CL-EM: método L, TR = 1,92 min, EM (IEN) m/z: 576,0 (M+H)⁺.
- 25

EJEMPLO 88

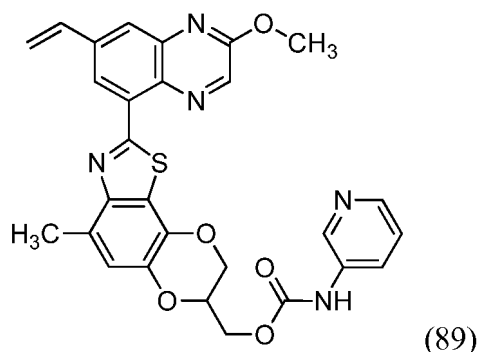
- 30 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2-(7-(1-hidroxietil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2', 3': 3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Se disolvió el Intermedio 87A (25 mg, 0,044 mmol) en THF anhidro (2 ml) en atmósfera de N₂ y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter) (0,058 ml, 0,174 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se añadió HCl (1 ml, 1 M ac.) para interrumpir la reacción, seguido de EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso saturado, se pasaron a través de Na₂SO₄ y se concentraron en un rotavapor. El residuo se purificó mediante CL/EM preparativa con la condición D y se secó mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 88 (5,3 mg, rendimiento del 19,6 %). RMNN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s a, 1H), 8,79 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,93 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J=0,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J=9,1 Hz, 1H), 5,69-5,50 (m, 1H), 5,06 (c, J=6,5 Hz, 1H), 4,67-4,54 (m, 2H), 4,49-4,35 (m, 2H), 4,27 (dd, J=11,3, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,49 (d, J=6,6 Hz, 3H); CL-EM: método L, TR = 2,019 min, EM (IEN) m/z: 590,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 89

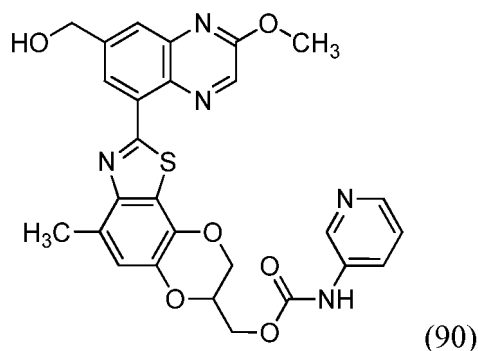
piridin-3-ilcarbamato de (2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo



El Ejemplo 89 se preparó siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 86. RMNN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,32 (s a, 1H), 8,07-8,00 (m, 2H), 7,50 (s a, 1H), 7,07 (dd, J=17,5, 10,9 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,19 (d, J=17,6 Hz, 1H), 5,57 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,60 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,53-4,41 (m, 2H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); CL-EM: método L, TR = 2,248 min, EM (IEN) m/z: 542,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 90

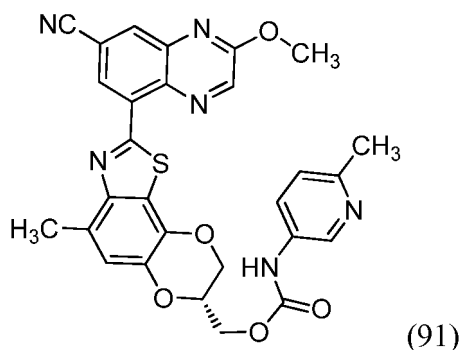
piridin-3-ilcarbamato de (2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



El Ejemplo 90 se preparó a partir del Ejemplo 89 siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 87. RMNN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,13 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,73 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J=4,7$, 1,4 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,34 (dd, $J=8,3$, 4,7 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,66 (s a, 1H), 4,83 (s a, 2H), 4,65 (tt, $J=6,3$, 3,2 Hz, 1H), 4,60 (dd, $J=11,3$, 2,2 Hz, 1H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,28 (dd, $J=11,4$, 7,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); CL-EM: método K, TR = 1,847 min, EM (IEN) m/z: 546,2 (M+H) $^+$.

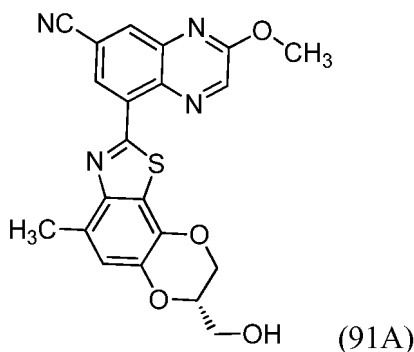
EJEMPLO 91

(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 91A:

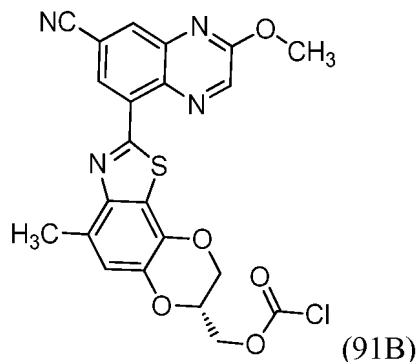
(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Se mezcló el Intermedio I-26 (123 mg, 0,393 mmol) con el Intermedio I-38 (102 mg, 0,328 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). Se añadió Na_2CO_3 (2 ml, 4,00 mmol), seguido de aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (13,39 mg, 0,016 mmol). La mezcla se agitó a 120 $^\circ\text{C}$ en un microondas durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó añadiendo 20 ml de EtOAc y 10 ml de agua. Después de agitar y separar, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 24 g de gel de sílice, EtOAc al 0-100 %/Hexano) para dar el Intermedio 91A. CL-EM: método J, TR = 1,08 min, EM (IEN) m/z: 421,1 (M+H) $^+$.

Intermedio 91B:

carbonoclorhidrato de ((R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



El Intermedio 91B se preparó a partir del Intermedio 91A siguiendo el procedimiento en el Intermedio 86C. CL-EM: método H, TR = 1,08 min, EM (IEN) m/z: 483,1 (M+H)⁺.

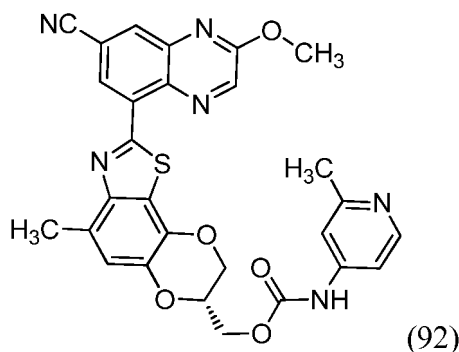
Ejemplo 91:

El Ejemplo 91 se preparó a partir del Intermedio 91B siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 86. RMNN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,98 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,72-4,40 (m, 4H), 4,28 (dd, J=11,6, 7,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,54 (s, 3H); CL-EM: método L, TR = 1,90 min, EM (IEN) m/z: 555,20 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 92 a 97 se prepararon de acuerdo con el proceso de preparación general del Ejemplo 91.

EJEMPLO 92

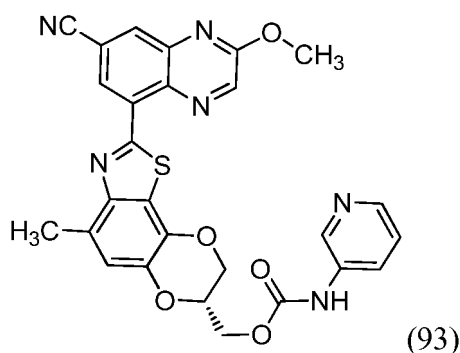
(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



RMNN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,17 (s a, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,55-8,44 (m, 2H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,66-4,48 (m, 3H), 4,38-4,27 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,59 (s, 3H); CL-EM: método L, TR = 1,94 min, EM (IEN) m/z: 555,20 (M+H)⁺.

EJEMPLO 93

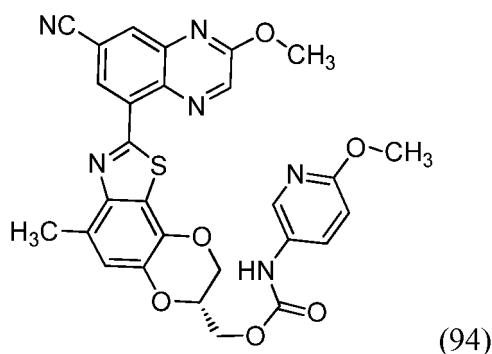
piridin-3-ilcarbamato de (R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-d) δ 9,04 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,35 (dd, $J=8,3$, 5,0 Hz, 1H), 7,14 (s a, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 3H), 4,29 (dd, $J=11,3$, 6,9 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); CL-EM: método L, TR = 1,87 min, EM (IEN) m/z: 541,20 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 94

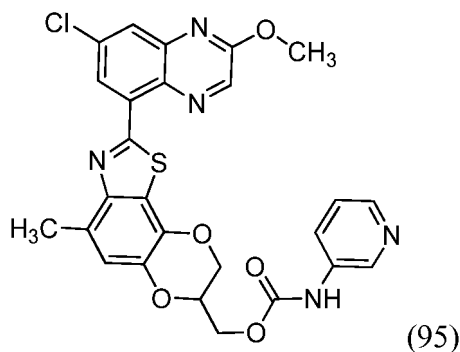
- 10 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



- 15 RMN ^1H (500 MHz, cloroformo-d) δ 9,02 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,21 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,70 (s a, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,50 (dd, $J=4,8$, 2,1 Hz, 3H), 4,33-4,23 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); CL-EM: método L, TR = 2,347 min, EM (IEN) m/z: 571,20 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 95

- 20 piridin-3-ilcarbamato de (2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

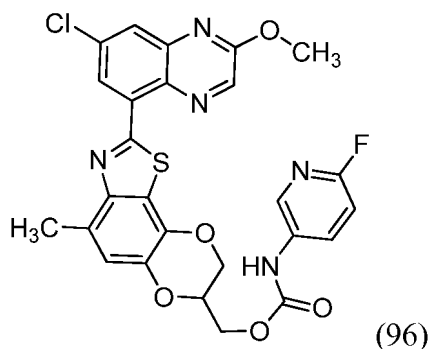


- 25 RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,74 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J=4,6$, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,85 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,87 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 6,70 (s a, 1H), 4,45 (d, $J=4,6$ Hz, 4H), 4,21 (dd, $J=11,3$, 6,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,69 (d, $J=0,7$ Hz, 3H); CL-EM: método H, TR = 1,32 min, EM (IEN) m/z: 550,1 (M+H) $^+$.

- 30 EJEMPLO 96

(6-fluoropiridin-3-il)carbamato de
[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

(2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-



5

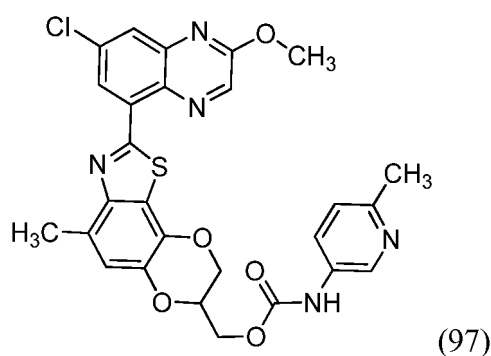
RMNN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,04 (s a, 2H), 7,15 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,75-4,55 (m, 2H), 4,53-4,35 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); CL-EM: método L, TR = 2,805 min, EM (IEN) m/z: 568,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

EJEMPLO 97

(6-metilpiridin-3-il)carbamato de
[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

(2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-



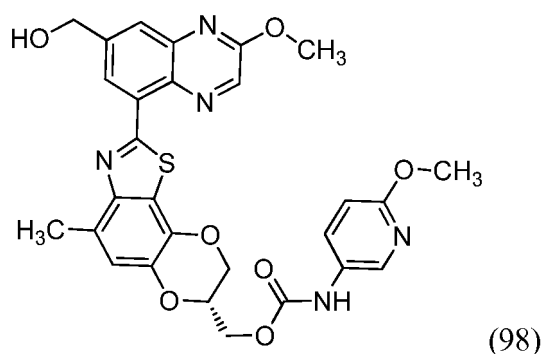
15

RMNN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,46 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,60 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,27 (dd, $J=10,7$, 7,7 Hz, 2H), 4,06 (s, 4H), 2,63 (s, 3H); CL-EM: método L, TR = 2,382 min, EM (IEN) m/z: 564,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

EJEMPLO 98

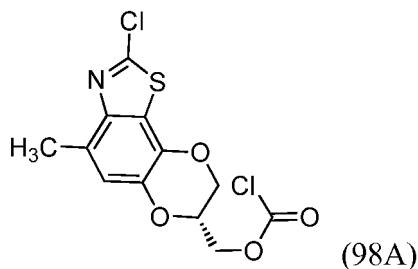
(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4] dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



25

30 Intermedio 98A:

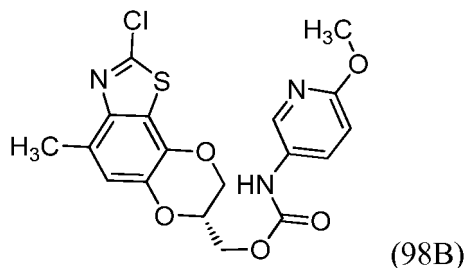
carbonoclorhidrato de (R)-(2-cloro-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



- 5 Se suspendió el Intermedio I-26 (34 mg, 0,125 mmol) en THF (2 ml) y se trató con fosgeno (0,413 ml, 0,626 mmol) a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se secó al vacío durante 10 minutos. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: método H, TR = 1,12 min, EM (IEN) m/z: 334,0 (M+H)⁺.

10 Intermedio 98B:

(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-cloro-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



- 15 Se disolvió el Intermedio 98A (41,8 mg, 0,125 mmol) en DCM anhidro (2 ml) y se mezcló con 6-metoxipiridin-3-amina (62,1 mg, 0,500 mmol), seguido de DIEA (0,109 ml, 0,625 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Al día siguiente, se retiró el disolvente en un rotavapor y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 24 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano) para dar el Intermedio 98B (40 mg, 0,095 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: método H, TR = 1,03 min, EM (IEN) m/z: 422,1 (M+H)⁺.
- 20

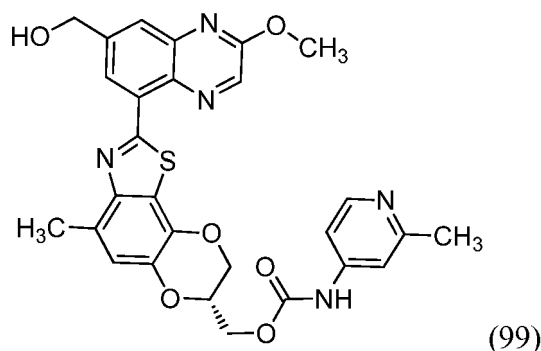
Ejemplo 98:

- 25 El Ejemplo 98 se preparó a partir del Intermedio 98B y el Intermedio 1-35 siguiendo el procedimiento en el Intermedio 86A. RMNN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,62 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,82 (d, J=5,8 Hz, 2H), 4,65-4,56 (m, 2H), 4,47-4,37 (m, 2H), 4,27 (dd, J=11,3, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); CL-EM: método L, TR = 1,89 min, EM (IEN) m/z: 576,20 (M+H)⁺.

- 30 Los Ejemplos 99 a 101 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Ejemplo 98.

EJEMPLO 99

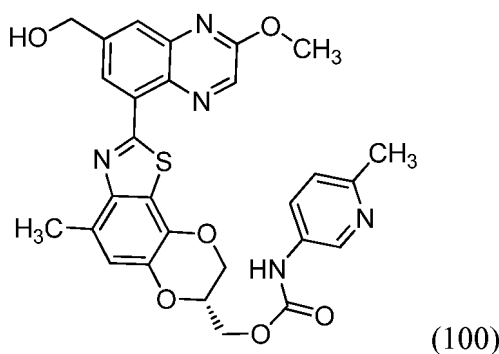
- 35 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4] dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



RMNN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,52 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,34 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51-7,33 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,64 (s a, 1H), 4,84 (d, $J=3,0$ Hz, 2H), 4,67 (s a, 1H), 4,61 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,57-4,40 (m, 2H), 4,30 (dd, $J=11,3$, 7,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); CL-EM: método L, TR = 1,545 min, EM (IEN) m/z: 560,20 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 100

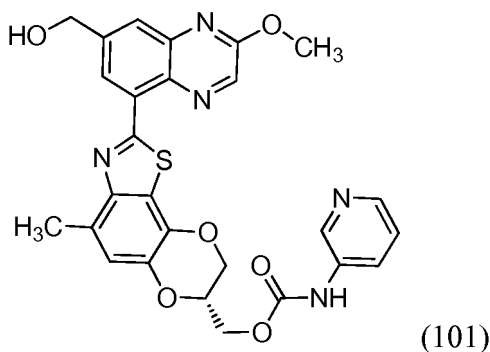
- 10 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4] dioxin o[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



- 15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s., 1H), 8,75 (s., 1H), 8,71 (s., 1H), 8,53 (s., 1H), 7,90 (s., 1H), 7,80 (s., 1H), 7,22 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,97 (s., 1H), 5,62 (s., 1H), 4,82 (s., 2H), 4,68-4,55 (m, 2H), 4,50-4,34 (m, 2H), 4,28 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 4,08 (s., 3H), 2,67 (s., 3H), 2,41 (s., 3H); CL-EM: método L, TR = 1,507 min, EM (IEN) m/z: 560,20 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 101

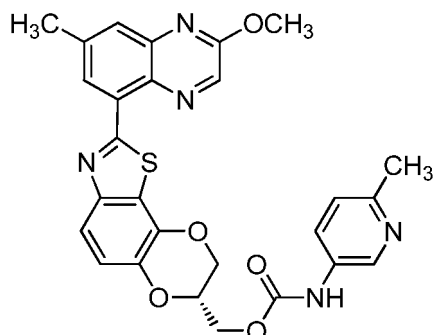
- 20 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4] dioxin o[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



- 25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,12 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,24 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,01-7,86 (m, 2H), 7,36 (dd, $J=8,3$, 4,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,62 (s a, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,70-4,55 (m, 2H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,28 (dd, $J=11,4$, 7,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); CL-EM: método L, TR = 1,485 min, EM (IEN) m/z: 546,20 (M+H) $^+$.

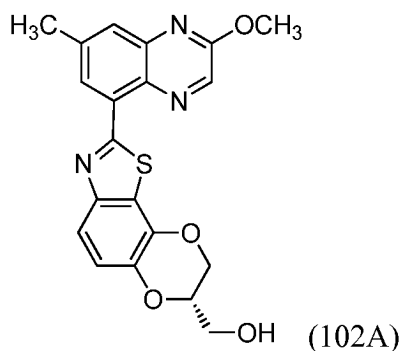
- 30 EJEMPLO 102

(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



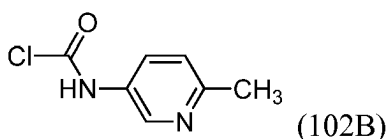
Intermedio 102A:

(S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



Se cerraron herméticamente Pd(OAc)₂ (10,45 mg, 0,047 mmol), 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (27,8 mg, 0,093 mmol) y formiato sódico (39,6 mg, 0,582 mmol) en un vial de microondas. Se añadió MeOH (5 ml) a la mezcla y se desgasificó con argón durante 3 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, seguido de la adición del Intermedio 25K (50 mg, 0,116 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se calentó a 135 °C durante 1,5 h. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción en bruto se cargó en una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc en DCM al 0-100 % durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para producir el Intermedio 102A (24 mg, 0,061 mmol, rendimiento del 52,2 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,63 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,76 (dd, J=1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, J=11,0, 2,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J=4,7, 1,7 Hz, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,04-3,91 (m, 2H), 2,65 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,45 min, EM (IEN) m/z: 396,1 (M+H)⁺.

Intermedio 102B: cloruro de (6-metilpiridin-3-il)carbámico



A una solución de fosgeno (15 % en tolueno, 1,630 ml, 2,312 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió 6-metilpiridin-3-amina (50 mg, 0,462 mmol), seguido de la adición de DIEA (0,089 ml, 0,509 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de reacción. El disolvente se retiró completamente y el residuo se secó al vacío durante 1 h para dar el Intermedio 102B. Se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: método C, TR = 0,45 min, EM (IEN) m/z: 167,1 (M+H)⁺.

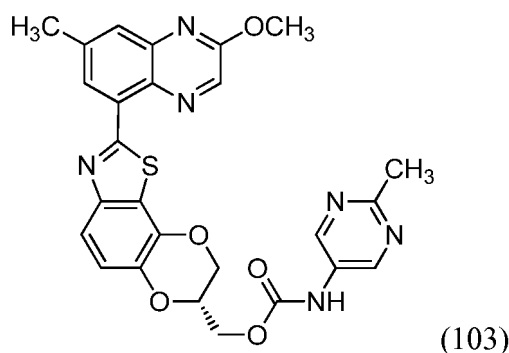
Ejemplo 102:

A una solución del Intermedio 102A (24 mg, 0,061 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió el Intermedio 102B (31,1 mg, 0,182 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml), seguido de la adición de DIEA (0,053 ml, 0,303 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de reacción. El disolvente se retiró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa

(método A, B del 10-100 % durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 102 (11,5 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 34,0 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, THF) δ 9,04 (s a, 1H), 8,73 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (s a, 1H), 7,88 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 4,60-4,54 (m, 2H), 4,46 (d, J=4,6 Hz, 2H), 4,28 (dd, J=11,7, 7,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 0,45 min, EM (IEN) m/z: 530,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): 95 %.

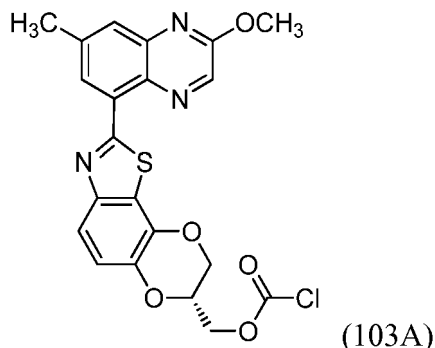
EJEMPLO 103

(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 103A:

carbonoclorhidrato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2 -d]tiazol-7-il)metilo



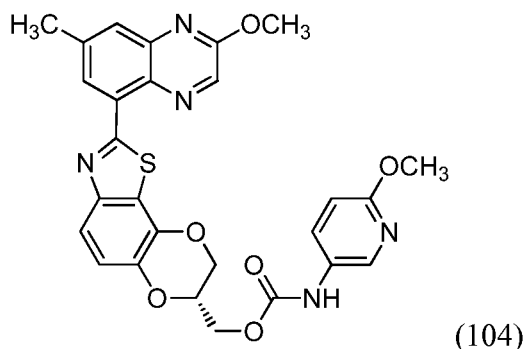
A la solución del Intermedio 102A (170 mg, 0,353 mmol) en THF (3 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,995 ml, 1,410 mmol), seguido de DIEA (0,185 ml, 1,058 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de reacción. El disolvente y el exceso de fosgeno se retiraron completamente al vacío para dar el Intermedio 103A, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: método C, TR = 2,37 min, EM (IEN) m/z: 458,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 103:

Se añadió el Intermedio 103A (170 mg) en DCM (2 ml) a 2-metilpirimidin-5-amina (46,2 mg, 0,423 mmol) en DCM (1 ml), seguido de la adición de piridina (0,14 ml, 1,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método A, B del 50-100 % durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 103 (80 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,78 (s, 2H), 8,63 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,77 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,64-4,49 (m, 4H), 4,32 (dd, J=11,4, 6,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,37 min, EM (IEN) m/z: 531,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica: 95 %.

EJEMPLO 104

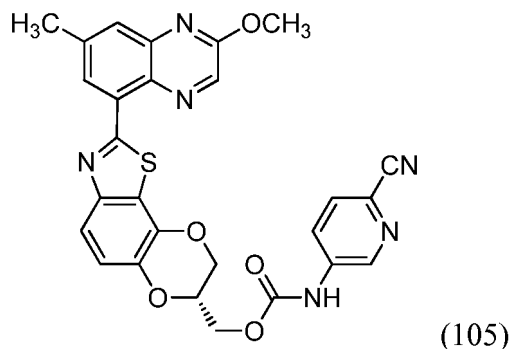
(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



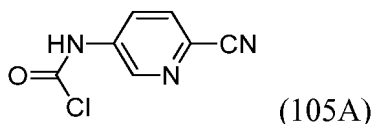
Una solución del Intermedio 103A (12 mg, 0,026 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió a 6-metoxipiridin-3-amina (9,76 mg, 0,079 mmol) en DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de reacción. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 50-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 104 (3,9 mg, rendimiento del 27,3 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,78 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,66-4,55 (m, 2H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,28 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,46 min, EM (IEN) m/z: 546,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 105

(6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 105A: cloruro de (6-cianopiridin-3-il)carbámico



A una solución de fosgeno (15 % en tolueno, 2,96 ml, 4,20 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió 5-aminopicolinonitrilo (100 mg, 0,839 mmol), seguido de la adición de DIEA (0,161 ml, 0,923 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío para producir el Intermedio 105A, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: método C, TR = 1,18 min, EM (IEN) m/z: 178 (M+H)⁺.

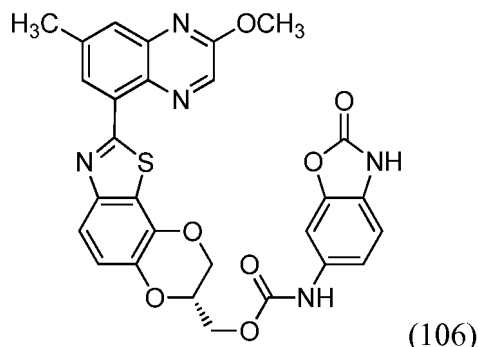
Ejemplo 105:

A una solución del Intermedio 102A (22 mg, 0,056 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió el Intermedio 105A (30,3 mg, 0,167 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml), seguido de la adición de DIEA (0,032 ml, 0,184 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de reacción. El disolvente se retiró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método A, B del 10-100 % durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos a B al 100 %). Las fracciones que

contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 105 (15 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 47,4 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,62 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,19 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,64-4,52 (m, 4H), 4,33 (dd, J=11,4, 6,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 1,18 min, EM (IEN) m/z: 541,0 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): 96 %.

EJEMPLO 106

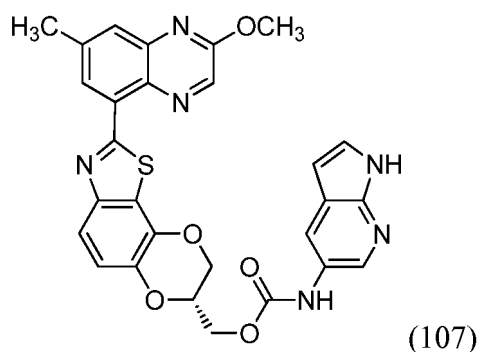
(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Una solución del Intermedio 103A (12 mg, 0,026 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió a una suspensión de 6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (11,80 mg, 0,079 mmol) en DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de reacción. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B del 45-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 106 (1,6 mg, rendimiento del 10 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s a, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,51 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,62 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,68-4,56 (m, 2H), 4,47-4,36 (m, 2H), 4,28 (dd, J=11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,28 min, EM (IEN) m/z: 572,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 93 %.

EJEMPLO 107

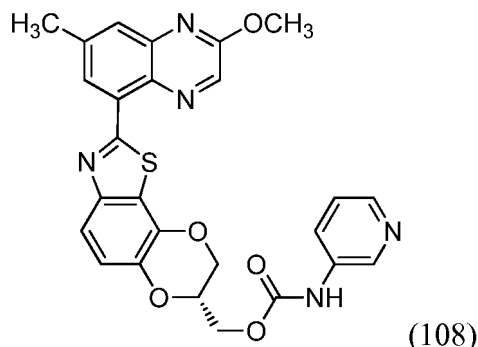
1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Una solución del Intermedio 103A (12 mg, 0,026 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió a una suspensión de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (10,47 mg, 0,079 mmol) en DCM (0,5 ml) y DIEA (0,046 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de reacción. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B del 45-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 107 (4,5 mg, rendimiento del 29,1 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (s a, 1H), 9,79 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,41 (s a, 1H), 4,69-4,51 (m, 2H), 4,48-4,36 (m, 2H), 4,28 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,30 min, EM (IEN) m/z: 555,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 94 %.

EJEMPLO 108

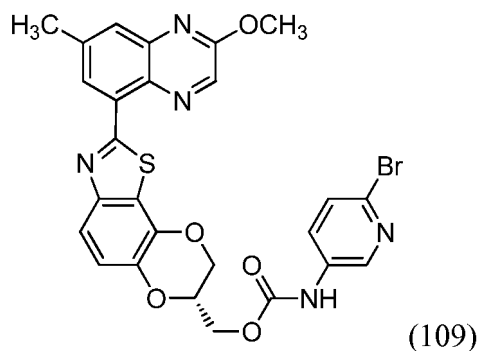
piridin-3-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2 -d]tiazol-7-il)metilo



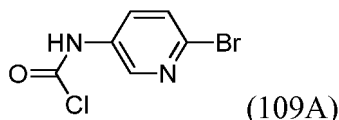
Una solución del Intermedio 103A (12 mg, 0,026 mmol) en THF (1 ml) se añadió a una solución de piridin-3-amina (4,76 mg, 0,051 mmol) en DCM (0,5 ml) y DIEA (0,044 ml, 0,253 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de reacción. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B del 45-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 108 (1,9 mg, rendimiento del 14,1 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,09 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J=11,0 Hz, 2H), 4,54-4,40 (m, 2H), 4,31 (dd, J=11,3, 7,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,28 min, EM (IEN) m/z: 517,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 97 %.

EJEMPLO 109

(6-bromopiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2 -d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 109A: cloruro de (6-bromopiridin-3-il)carbámico



A una solución de fosgeno (15 % en tolueno, 2,0 ml, 2,89 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió 6-bromopiridin-3-amina (100 mg, 0,578 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de la reacción. El disolvente se retiró al vacío para producir el Intermedio 109A, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: método C, TR = 1,91 min, EM (IEN) m/z: 230 y 232,10 (carbamato de metilo M+H)⁺.

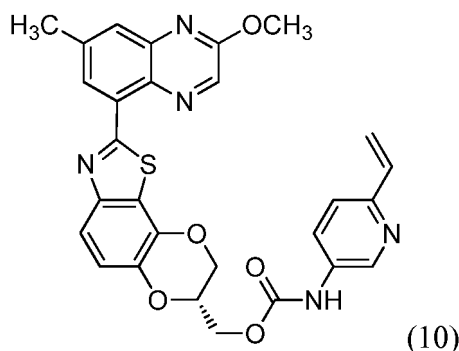
Ejemplo 109:

A una solución del Intermedio 102A (36 mg, 0,091 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió el Intermedio 109A (42,9 mg, 0,137 mmol) en DCM (0,5 ml), seguido de la adición de DIEA (0,159 ml, 0,910 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de

reacción. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se cargó a una columna ISCO de 12 g, el cual se eluyó con EtOAc al 0-100 % en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para producir un producto sólido (50 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 92 %). Una pequeña cantidad (5 mg) se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 109 (3,0 mg). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,63 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,57-8,54 (m, 1H), 8,33 (d, J=2,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 3H), 4,30 (dd, J=11,3, 6,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,57 min, EM (IEN) m/z: 594,05 y 596,05 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 110

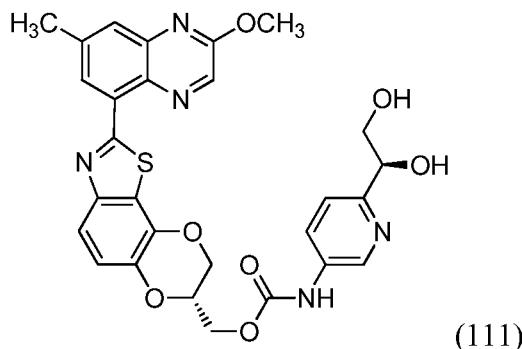
(6-vinilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Una solución del Ejemplo 109 (50 mg, 0,084 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió a un vial de microondas cerrado herméticamente que contenía Pd(Ph₃P)₄ (9,72 mg, 8,41 μmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 3 min. Se añadió tributil(vinil)estannano (0,246 ml, 0,841 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1 h. Después de esto, se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se cargó en una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 % en diclorometano durante 20 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar un producto sólido (20 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 43,9 %). Una pequeña cantidad (3 mg) se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa (método C, B al 30-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 110 (1,6 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,74 (dd, J=17,4, 11,0 Hz, 1H), 6,08 (d, J=18,0 Hz, 1H), 5,35 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J=11,3 Hz, 2H), 4,54-4,40 (m, 2H), 4,31 (dd, J=11,0, 7,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,02 min, EM (IEN) m/z: 542,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 111

(6-((S)-1,2-dihidroxiethyl)piridin-3-il)carbamato de ((R)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo

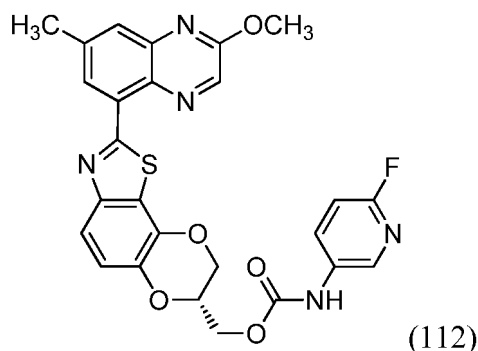


A una solución del Ejemplo 110 (15 mg, 0,028 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,3 ml) se le añadió AD-mix-α (20 mg, 0,028 mmol). La mezcla de reacción se sonicó durante 2 h. Se añadió otra porción de AD-mix-α (20 mg, 0,028 mmol) y la reacción se continuó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante

CL/EM preparativa (método C, B al 10-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 111 (1,8 mg, rendimiento del 11 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,63-4,51 (m, 3H), 4,48-4,36 (m, 2H), 4,25 (dd, J=11,1, 7,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,62 (dd, J=11,1, 4,1 Hz, 1H), 3,47 (dd, J=11,0, 6,7 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,05 min, EM (IEN) m/z: 576,05 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 94 %.

EJEMPLO 112

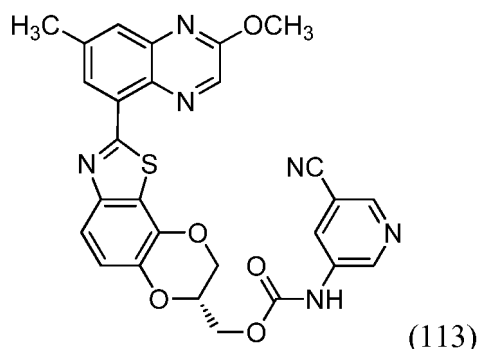
(6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Una solución del Intermedio 103A (12 mg, 0,026 mmol) en THF (1 ml) se añadió a una solución de 6-fluoropiridin-3-amina (12,76 mg, 0,114 mmol) en DCM (0,5 ml) y DIEA (0,020 ml, 0,114 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de reacción. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B del 20-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 112 (1,2 mg, 2,204 μmol, rendimiento del 6 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,03 (t, J=6,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 4,76-4,59 (m, 2H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,31 (dd, J=11,4, 7,3 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,40 min, EM (IEN) m/z: 534,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 113

(5-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo

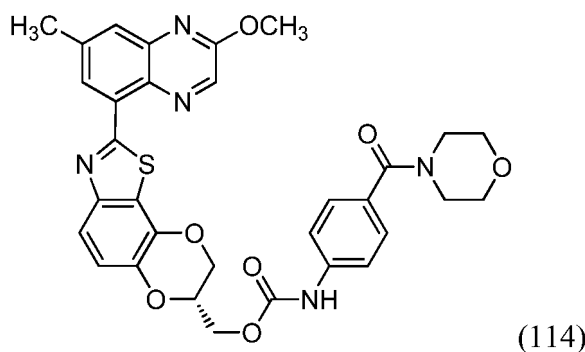


Se añadió el Intermedio 103A (30 mg, 0,076 mmol) en DCM (2 ml) a una solución de 5-amino-3-piridinacarbonitrilo (18,08 mg, 0,152 mmol) en DCM (1 ml), seguido de la adición de piridina (0,061 ml, 0,759 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-80 % durante 20 min, después una parada de 2 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 113 (10 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 (s a, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,77-4,61 (m, 2H), 4,57-4,43 (m, 2H), 4,31 (dd, J=11,1, 7,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método C, TR

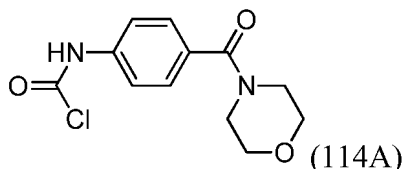
= 2,34 min, EM (IEN) m/z: 541,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 95 %.

EJEMPLO 114

- 5 (4-(morfolina-4-carbonil)fenil)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-
[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo



- 10 Intermedio 114A: cloruro de (4-(morfolina-4-carbonil)fenil)carbámico



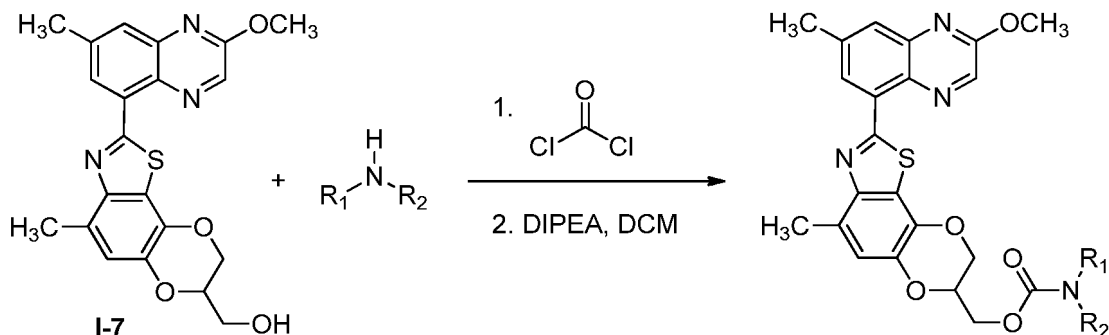
- 15 A una solución de fosgeno (15 % en tolueno, 0,342 ml, 0,485 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió 4-aminofenil(morfolino)metanona (20 mg, 0,097 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml), seguido de la adición de DIEA (0,019 ml, 0,107 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de la reacción. El disolvente se retiró al vacío para producir el Intermedio 114A, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: método C, TR = 0,40 min, EM (IEN) m/z: 268 (M+H)⁺.

- 20 Ejemplo 114:

- A una solución del Intermedio 102A (15 mg, 0,030 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió el Intermedio 114A (30,3 mg, 0,167 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml), seguido de la adición de DIEA (0,032 ml, 0,184 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de reacción.
25 El disolvente se retiró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método A, B del 25-100 % durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 114 (8,4 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,43 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,75-4,66 (m, 2H), 4,60-4,46 (m, 2H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,65 (a, 8H), 2,67 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,34 min, EM (IEN) m/z: 628,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 97 %.

Los procedimientos generales descritos a continuación pertenecen al procedimiento experimental para los Ejemplos 115 a 142.

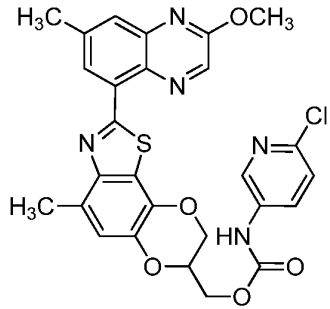
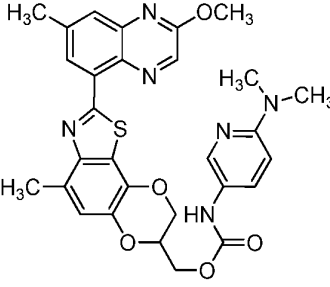
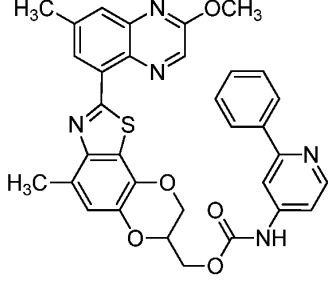
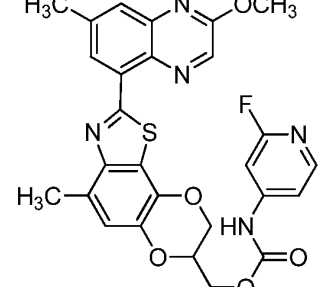
35



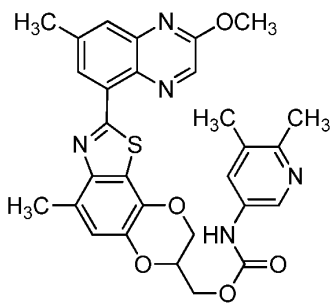
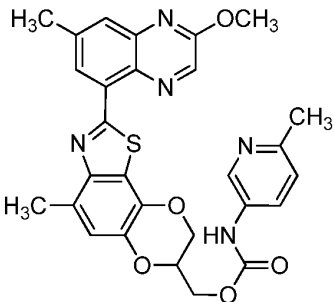
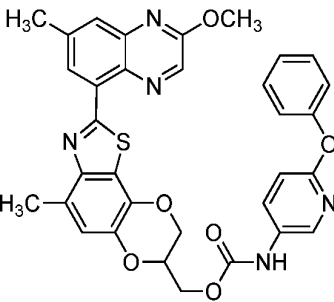
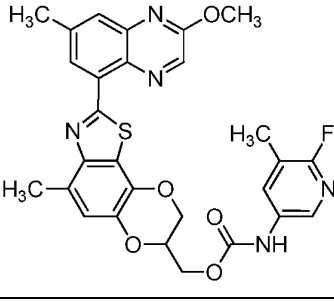
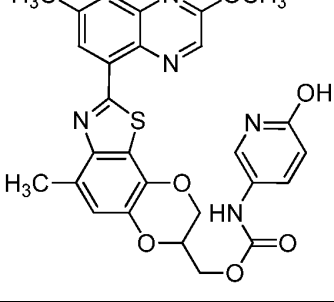
Se añadió el Intermedio I-7 (12 mg, 0,029 mmol) en THF (0,4 ml) en un tubo Wheaton (16 x 100 mm) con una barra

de agitación. Se añadió fosgeno (46,3 µl, 1,9 molar, 0,94 g/ ml, 20 %) en tolueno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se tomaron 10 µl de solución de reacción de la reacción y se disolvieron en 250 µl de MeOH para análisis CLEM. El análisis mostró que se formó el intermedio como metilcarbamato y se consumió el material de partida del Intermedio I-7. El disolvente y el exceso de fosgeno se retiraron mediante una corriente de nitrógeno. El sólido se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió a la amina correspondiente. Todas las reacciones se colocaron en una placa de 24 pocillos y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. El análisis CLEM de la reacción encontró la masa deseada del producto. Todas las muestras se secaron mediante una corriente de nitrógeno y se volvieron a disolver en DMF (1 ml) y se purificaron por HPLC (Método D).

10 Ejemplo 115 al Ejemplo 142

N.º de Ej.	Estructura	CLEM [M+H] ⁺ m/z	Pureza	Método de HPLC
115		564,2	99	B
116		573,4	100,0	A
117		606,4	99,5	A
118		548,3	100,0	A

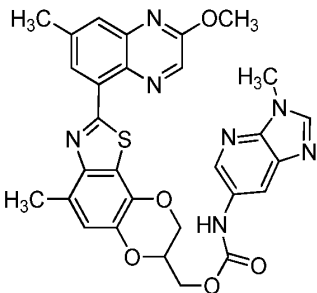
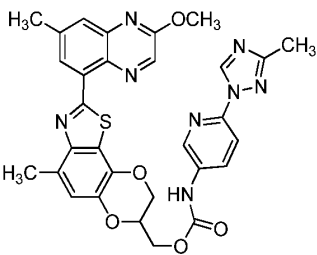
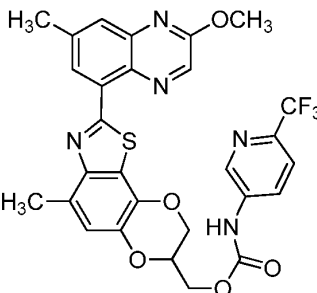
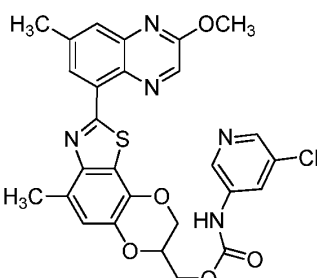
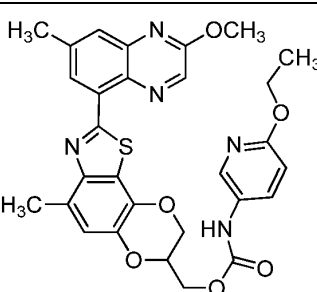
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	CLEM [M+H] ⁺ m/z	Pureza	Método de HPLC
119		558,3	97,6	B
120		544,3	95,8	A
121		622,3	93,0	A
122		562,4	95,2	A
123		546,3	100,0	A

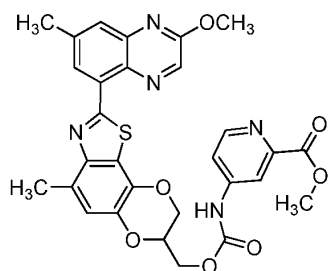
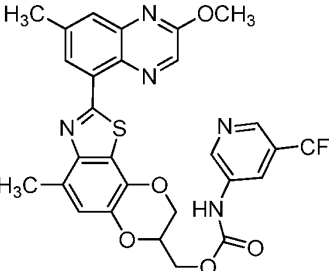
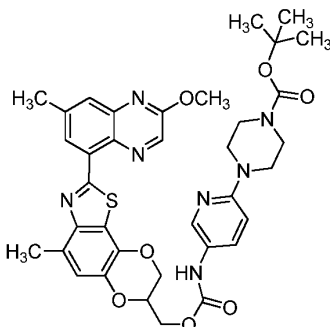
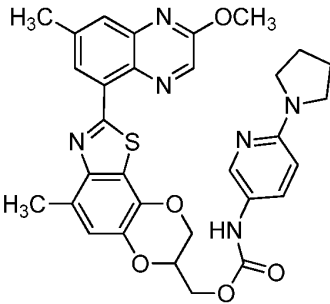
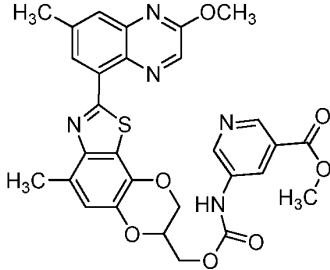
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	CLEM [M+H] ⁺ m/z	Pureza	Método de HPLC
124		544,3	97,1	B
125		606,3	96,1	A
126		606,4	95,7	A
127		612,3	95,0	B
128		617,4	89,7	B

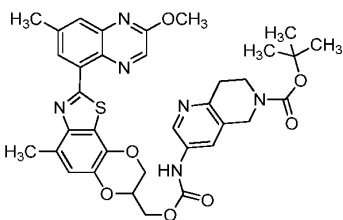
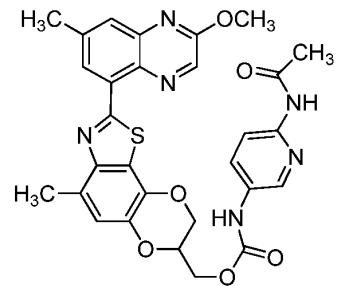
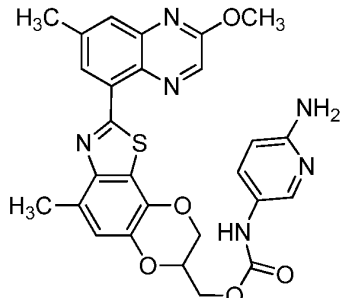
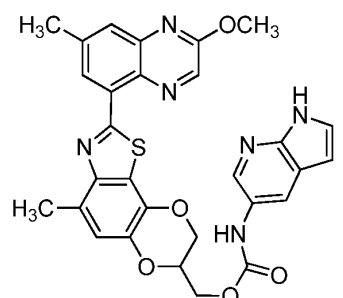
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	CLEM [M+H] ⁺ m/z	Pureza	Método de HPLC
129		584,4	86,1	B
130		611,3	95,6	B
131		598,3	95,5	A
132		564,3	100,0	A
133		574,3	98,6	B

(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	CLEM [M+H] ⁺ m/z	Pureza	Método de HPLC
134		588,2	94,8	B
135		598,3	98,0	A
136		714,6	97,9	B
137		599,4	97,8	B
138		586,5	95,1	B

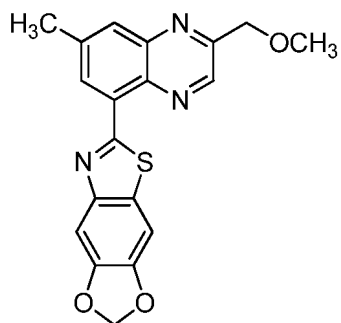
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	CLEM [M+H] ⁺ m/z	Pureza	Método de HPLC
139		685,4	99,5	A
140		587,4	99,0	B
141		545,4	93,6	A
142		569,4	98,3	A

EJEMPLO 143

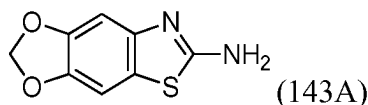
6-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d] tiazol

5



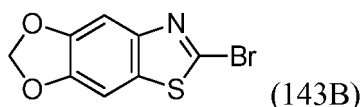
(143)

Intermedio 143A: [1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]tiazol-6-amina



A benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (200 mg, 1,458 mmol) en acetonitrilo (7,292 ml) se le añadió tiocianato de amonio (167 mg, 2,188 mmol) seguido de tribromuro de benciltrimetilamonio (569 mg, 1,458 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de 15 horas, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 saturado seguido de salmuera. La fase orgánica se concentró para dar el Intermedio 143A (118 mg, 0,608 mmol, rendimiento del 41,7 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro. Este producto en bruto se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. CL-EM: método H, TR = 0,72 min, EM (IEN) m/z: 195,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 7,27 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,08 (s, 2H).

Intermedio 143B: 6-bromo-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]tiazol



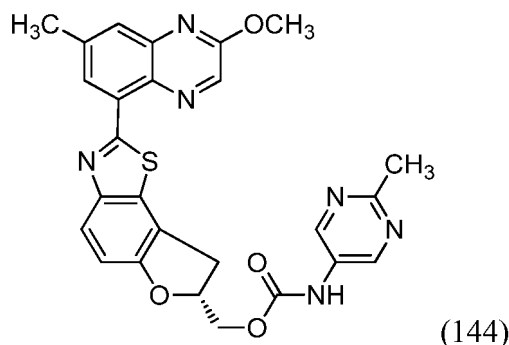
Se recogieron bromuro de cobre (II) (124 mg, 0,553 mmol) y el Intermedio 143A (118 mg, 0,608 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y THF (1 ml) para crear una suspensión de color azul oscuro. Después, se añadió nitrito de t-butilo (0,095 ml, 0,719 mmol) a temperatura ambiente. Después de 40 min, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M seguido de salmuera. El material en bruto se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida ICO (EtOAc al 0-20 %/Hexanos durante 20 min, cartucho de 24 g de gel de sílice). La concentración de todas las fracciones deseadas dio el Intermedio 143B (43 mg, 0,167 mmol, rendimiento del 30,1 %) CL-EM: método H, TR = 1,19 min, EM (IEN) m/z: 257,9, 259,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,40 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,08 (s, 2H).

Ejemplo 143:

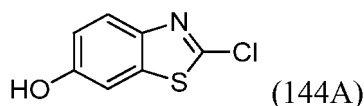
Se solvataron el Intermedio I-2 (29,2 mg, 0,046 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (2,53 mg, 3,10 μmol) y el Intermedio 143B (10 mg, 0,039 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió carbonato sódico (2 M en H_2O) (100 μl , 0,200 mmol) y la solución se degasificó con argón durante 10 min. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. La solución en bruto se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, 45-85 % durante 10 minutos) para producir el Ejemplo 143 (3,2 mg, 0,006 mmol, rendimiento del 15,8 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,35 min, EM (IEN) m/z: 366,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 95 %.

EJEMPLO 144

(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



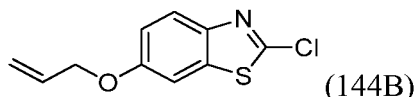
Intermedio 144A: 2-clorobenzo[d]tiazol-6-ol



A 2-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol (8,4 g, 42,1 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (16,32 g, 44,2 mmol) en

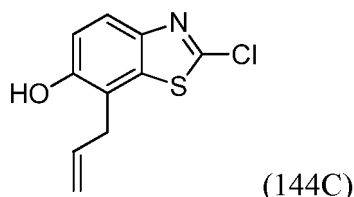
diclorometano (150 ml) a -78 °C se les triclóruo de boro 1,0 M en heptano (99 ml, 99 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó lentamente hasta retirar el baño de refrigeración y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La HPLC y la CLEM indicaron una reacción limpia. La mezcla se vertió en fosfato potásico 1,5 M y hielo, se agitó durante 20 min, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con Na₂S₂O₃ al 10 %, agua y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo/THF, EtOAc del 5 % al 60 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 220 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 144A (7,4 g, 39,9 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,70 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=8,9, 2,5 Hz, 1H).

Intermedio 144B: 6-(aliloxi)-2-clorobenzo[d]tiazol



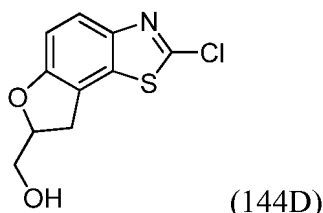
A una solución del Intermedio 144A (7,4 g, 39,9 mmol) en DMF (100 ml) se añadieron 3-bromoprop-1-eno (4,74 ml, 54,8 mmol), carbonato de cesio (39,0 g, 120 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, momento en el cual la HPLC y la TLC indicaron una finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua (20 ml), se neutralizó con HCl 1,0 N (40 ml), y se extrajo con acetato de etilo (X3). La capa orgánica se lavó con salmuera (2X), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 60 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de 120 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 144B (8,6 g, 38,1 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,83 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,08 (ddt, J=17,3, 10,6, 5,3 Hz, 1H), 5,45 (dc, J=17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dc, J=10,5, 1,4 Hz, 1H), 4,60 (dt, J=5,3, 1,5 Hz, 2H). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,94 min, EM (IEN) m/z: 225,90 y 227,90 (M+H)⁺.

Intermedio 144C: 7-alil-2-clorobenzo[d]tiazol-6-ol



Una solución del Intermedio 144B (6,4 g, 28,4 mmol) en N,N-dietil anilina (40 ml) se calentó a 200 °C (baño de aceite) en argón durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 3,0 N (3X50 ml), salmuera (2X). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 50 % en hexano durante 30 min usando un cartucho de 330 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 144C (3,20 g, 14,18 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,72 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,99 (ddt, J=17,4, 9,9, 6,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 5,20 (dc, J=3,0, 1,6 Hz, 1H), 3,59 (dt, J=6,3, 1,5 Hz, 2H). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,86 min, EM (IEN) m/z: 225,95 y 227,90 (M+H)⁺.

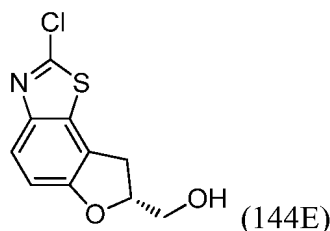
Intermedio 144D: (2-cloro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



A una suspensión del Intermedio 144C (3,9 g, 17,28 mmol) en diclorometano (120 ml) se le añadió bicarbonato sódico (2,032 g, 24,19 mmol), seguido de mCPBA (6,20 g, 27,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se volvió a coger en THF (80 ml), se añadió K₂CO₃ (7,88 g, 57,0 mmol), seguido de la adición de agua (10 ml) y MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC indicó una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml), bicarbonato sódico saturado (3X) y salmuera (2X). La capa orgánica

se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 5 % al 60 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de 220 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 144D (3,17 g, 13,12 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,75-7,71 (m, 1H), 6,98 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,11 (dddd, J=9,7, 7,0, 6,0, 3,2 Hz, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,83 (dt, J=12,0, 5,8 Hz, 1H), 3,37 (dd, J=15,7, 9,6 Hz, 1H), 3,20 (dd, J=15,7, 7,4 Hz, 1H), 1,97 (t, J=6,3 Hz, 1H). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,71 min, EM (IEN) m/z: 241,95 y 243,90 (M+H)⁺.

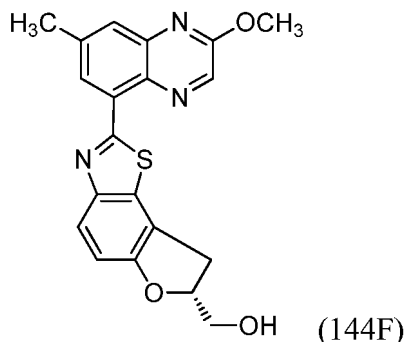
Intermedio 144E: (R)-(2-cloro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



El Intermedio 144D (3,1 g) se sometió a SFC quiral para la separación usando las siguientes condiciones: Instrumento: Berger SFC MGII; Columna: Chiralpak AS-H, 30 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: EtOH al 10 %/ACN(1:1) / CO₂ al 90 %; Condiciones de flujo: 75 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm. Detalles de Inyección: 0,7 ml de 35 mg/ml en ACN/EtOH. Las fracciones que eluyeron en primer lugar (primer pico, TR = 9 min) se concentraron para dar el Intermedio 144E (1,45 g): RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,11-5,03 (m, 1H), 3,93 (dd, J=12,1,2,5 Hz, 1H), 3,80 (dd, J=12,0, 5,6 Hz, 1H), 3,31 (dd, J=15,4, 9,6 Hz, 1H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,44 (s a, 1H). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,75 min, EM (IEN) m/z: 241,9 y 243,9 (M+H)⁺.

Intermedio 144 F:

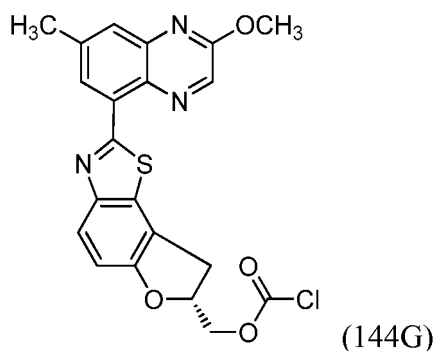
(R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Una solución del Intermedio I-9 (349 mg, 1,601 mmol) y el Intermedio 144E (387 mg, 1,601 mmol) en tolueno/EtOH (3:1) (12 ml) se añadió a un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (65,4 mg, 0,080 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con argón durante 1 min. A esto se le añadió Na₂CO₃ 1,5 M (2,94 ml, 4,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 45 min, momento en el cual la HPLC indicó una finalización de reacción. Se retiró el tolueno insuflando una corriente de nitrógeno durante la noche. El producto en bruto se trató con MeOH húmedo/agua (aprox. 15 ml, 4:1), se sonicó. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y MeOH hasta que no hubo color en el lavado con MeOH. El precipitado se secó al aire primero, después a alto vacío para dar un sólido de color verde oscuro. El sólido de color verde oscuro se disolvió en THF (60 ml), se trató con 0,7 g de resina SilaMetS Tiol (de Silicicle, R51030B, 1,28 mmol/g) a 55 °C durante 3,0 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se filtró a través de un cartucho de 12 g de gel de sílice, se aclaró abundantemente con 100 ml de THF/EtOAc (1:1). El filtrado se concentró para dar el Intermedio 144F (465 mg, 1,23 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,62 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,18-5,09 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,48 (dd, J=15,4, 9,5 Hz, 1H), 3,26 (dd, J=15,6, 7,3 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,98 (s a, 1H); CL-EM: Método H; B del 2 al 98 %. TR = 0,94 min, EM (IEN) m/z: 380,0 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 91 %.

Intermedio 144G:

carbonoclorhidrato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



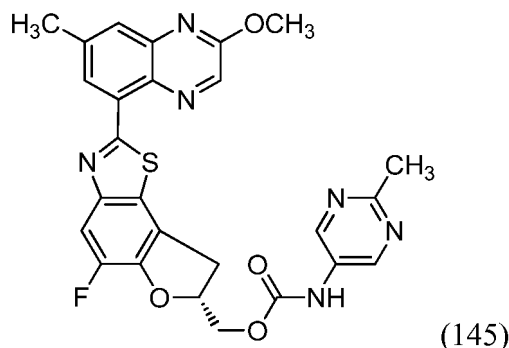
A una suspensión del Intermedio 144F (465 mg, 1,226 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (3,50 ml, 4,90 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 min, se añadió DIEA (0,642 ml, 3,68 mmol). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la HPLC y la CLEM indicaron que la reacción había finalizado. El disolvente se retiró a alto vacío para dar el Intermedio 144G (542 mg, 1,227 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,19 min, EM (IEN) m/z: 442,05 y 444,05 (M+H)⁺.

Ejemplo 144:

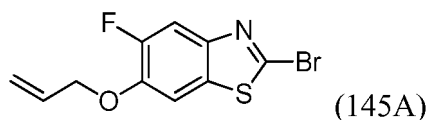
Se añadió el intermedio 144G (540 mg, 1,222 mmol) en diclorometano (12 ml) a una solución de 2-metilpirimidin-5-amina (267 mg, 2,444 mmol) y piridina (0,791 ml, 9,78 mmol) en diclorometano (8 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se inactivó con HCl 0,5 N (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la mezcla se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se trituró con EtOAc, el precipitado se recogió por filtración, se aclaró abundantemente con EtOAc, se secó al vacío para dar 410 mg de producto. El filtrado se concentró, se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo/THF, EtOAc del 30 % al 100 % en hexano durante 10 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir 80 mg adicionales de producto. Los productos se combinaron y se liofilizaron para dar el Ejemplo 144 (483 mg, 0,920 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,09 (s a, 1H), 8,74 (s, 3H), 8,58 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,35-5,26 (m, 1H), 4,51 (dd, J=12,1,2,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J=12,1,6,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,57 (dd, J=15,7, 9,6 Hz, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,53 (s a, 3H). CL-EM: Método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,95 min, EM (IEN) m/z: 515,10(M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 145

(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo

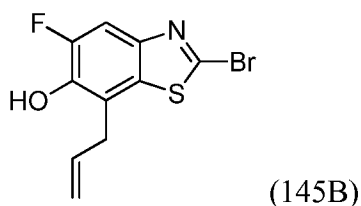


Intermedio 145A: 6-(aliloxi)-2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol



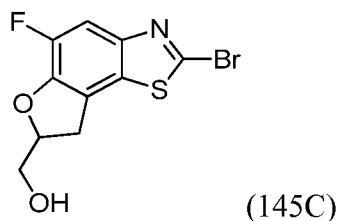
A una solución de 2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-ol (5,0 g, 20,16 mmol) en DMF (40 ml) se le añadieron 3-bromoprop-1-eno (2,4 ml, 27,7 mmol), Cs₂CO₃ (18,39 g, 56,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,0 h, momento en el cual la HPLC y la TLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 0,5 N (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3X). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 50 % en hexano durante 10 min usando un cartucho de 120 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 145A (5,33 g, 18,50 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,71 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,10 (ddt, J=17,3, 10,5, 5,2 Hz, 1H), 5,48 (dc, J=17,3, 1,4 Hz, 1H), 5,37 (dc, J=10,5, 1,3 Hz, 1H), 4,68 (dt, J=5,4, 1,4 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -132,86 (s, 1F). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,95 min, EM (IEN) m/z: 287,90 y 289,90 (M+H)⁺.

Intermedio 145B: 7-alil-2-bromo-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-ol



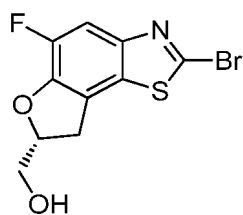
Una solución del Intermedio 145A (3,7 g, 12,84 mmol) en N,N-dietil anilina (16 ml) se calentó en un matraz de fondo redondo en argón a 190 °C (baño de aceite) durante 2 h, momento en el cual la TLC indicó una finalización de reacción. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 4,0 N (2X30 ml) y salmuera (2X), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo/MeOH, EtOAc del 0 % al 50 % en hexano durante 18 min usando un cartucho de 80 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 145B (3,43 g, 11,31 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,62 (d, J=10,2 Hz, 1H), 5,92 (dd, J=16,8, 10,5 Hz, 1H), 5,57 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 5,15 (t, J=1,5 Hz, 1H), 3,61 (dt, J=6,3, 1,4 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -139,11 (s, 1F). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,89 min, EM (IEN) m/z: 287,90 y 289,90 (M+H)⁺.

Intermedio 145C: (2-bromo-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



A una suspensión del Intermedio 145B (240 mg, 0,833 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió mCPBA (299 mg, 1,333 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana (90 h en total). El disolvente se retiró al vacío. El residuo se volvió a coger en THF (10 ml), se añadió K₂CO₃ (403 mg, 2,92 mmol) en agua (2 ml), seguido de la adición de MeOH (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La TLC indicó una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado (2X), salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 60 % en hexano durante 12 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 145C (180 mg, 0,592 mmol, rendimiento del 71,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,58 (d, J= 10,5 Hz, 1H), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,02 (dd, J=12,4, 3,0 Hz, 1H), 3,84 (dd, J=12,4, 5,2 Hz, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CLOROFORMO-d) δ -137,96 (s, 1F). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,75 min, EM (IEN) m/z: 303,9 y 305,9 (M+H)⁺.

Intermedio 145D: (R)-(2-bromo-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metanol

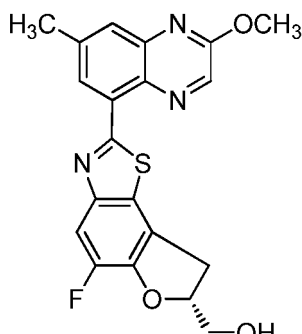


(145D)

El Intermedio 145C (1,4 g) se sometió a SFC quiral para la separación usando las siguientes condiciones: Instrumento: PIC Solution Prep SFC; Columna: Lux Cellulose-4, 30x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 20 %/CO₂ al 80 %; Condiciones de flujo: 100 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm. Detalles de Inyección: 2 ml de ~20 mg/ml en MeOH. La fracciones que eluyeron más despacio (segundo pico, TR = 10,7 min) se concentraron para dar el Intermedio 145D (0,6 g). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,58 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,02 (dd, J=12,4, 3,0 Hz, 1H), 3,84 (dd, J=12,4, 5,2 Hz, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CLOROFORMO-d) δ -137,96 (s, 1F). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,75 min, EM (IEN) m/z: 303,9 y 305,9 (M+H)⁺.

Intermedio 145E:

(R)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il metanol

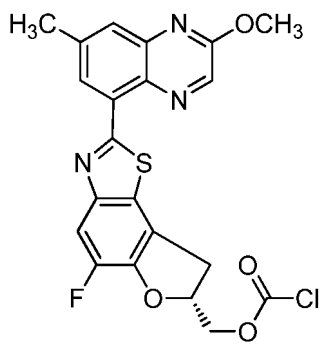


(145E)

Una solución del Intermedio I-9 (146 mg, 0,669 mmol) y el Intermedio 145D (226 mg, 0,743 mmol) en dioxano (7 ml) y tolueno (1,5 ml) se añadió a un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂. La mezcla se lavó abundantemente con argón durante 1 min. A esto se le añadió Na₂CO₃ 1,5 M (1,362 ml, 2,043 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 45 min. La HPLC indicó una finalización de reacción. Se retiró tolueno al vacío. La mezcla se trató con MeOH, se sonicó. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, MeOH y se secó en vacío doméstico y después a alto vacío para dar 180 mg del producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en THF (20 ml). Se añadió resina SilaMeta Tiol (200 mg). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de 12 g de gel de sílice, se lavó con THF y EtOAc. El filtrado se concentró para dar el Intermedio 145E (159 mg, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 8,60 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,64 (dd, J=1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,03-4,97 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,39-3,26 (m, 2H), 2,53 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, THF) δ -140,72 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,03 min, EM (IEN) m/z: 398,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 93 %.

Intermedio 145F:

carbonoclorhidrato de (R)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il metilo



(145F)

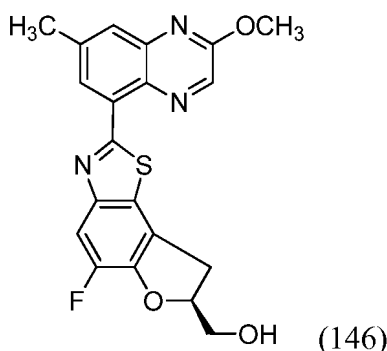
A una suspensión del Intermedio 145E (280 mg, 0,705 mmol) en THF (14 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (2,011 ml, 2,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 min, se añadió DIEA (0,369 ml, 2,114 mmol). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 40 min, momento en el cual la HPLC y la CLEM indicaron la finalización de reacción. El disolvente se retiró a alto vacío para dar el Intermedio 145F (324 mg, 0,705 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,12 min, EM (IEN) m/z: 460,00 y 462,05 (M+H)⁺.

Ejemplo 145:

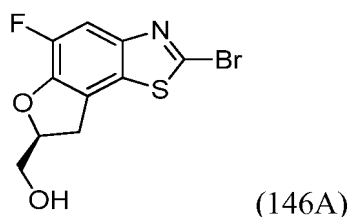
Se añadió el intermedio 145F (324 mg, 0,705 mmol) en diclorometano (6 ml) a una solución de 2-metilpirimidin-5-amina (154 mg, 1,409 mmol) y piridina (0,456 ml, 5,64 mmol) en diclorometano (3 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0,5 N (10 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. La suspensión se vertió en una solución en agitación de isopropanol. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con agua e isopropanol y se secó en vacío doméstico durante una noche. El producto se trituró adicionalmente en MeOH, se sonicó, se centrifugó. Se retiró MeOH y el sólido se recogió para dar el Ejemplo 145 (278 mg, 0,512 mmol, rendimiento del 72,6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 9,05 (s, 1H), 8,61 (d, J=1,4 Hz, 3H), 8,44 (s, 1H), 7,66 (dd, J=1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,29-5,21 (m, 1H), 4,45 (dd, J=12,1, 3,0 Hz, 1H), 4,33 (dd, J=12,2, 6,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,26 (dd, J=15,5, 7,6 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). RMN ¹⁹F (471 MHz, THF) δ -140,57 (s, 1F). CL-EM: método H, B del 0 al 100 %. TR = 1,97 min, EM (IEN) m/z: 533,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 146

(S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Intermedio 146A: (S)-(2-bromo-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metanol



El Intermedio 145C (1,4 g) se sometió a SFC quiral para la separación usando las siguientes condiciones: Instrumento: PIC Solution Prep SFC; Columna: Lux Cellulose-4, 30x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 20 % / CO₂ al 80 %; Condiciones de flujo: 100 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm. Detalles de Inyección: 2 ml de ~20 mg/ml en MeOH. Las fracciones que eluyeron más rápido (primer pico, TR = 8,2 min) se concentraron para dar el Intermedio 146A (0,65 g). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,58 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,23-5,16 (m, 1H), 4,02 (dd, J=12,4, 3,0 Hz, 1H), 3,84 (dd, J=12,4, 5,2 Hz, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CLOROFORMO-d) δ -137,96 (s, 1F). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,75 min, EM (IEN) m/z: 303,9 y 305,9 (M+H)⁺.

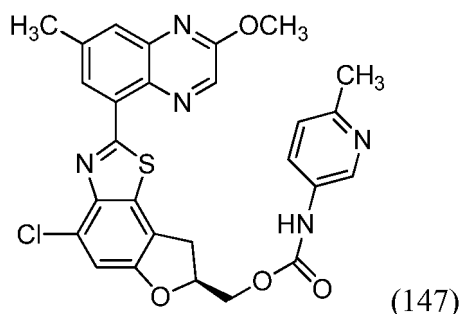
Ejemplo 146:

Una solución del Intermedio I-9 (35,4 mg, 0,162 mmol) y el Intermedio 146A (52 mg, 0,171 mmol) en tolueno/EtOH (3:1) (2,0 ml) se añadió a un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,98 mg, 8,55 μmol). La mezcla se lavó abundantemente

con argón durante 1 min. A esto se le añadió Na_2CO_3 1,5 M (0,313 ml, 0,470 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 45 min. La HPLC indicó una finalización de reacción. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y el tolueno se retiró al vacío. La mezcla se trató con MeOH, se soncó. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, MeOH y se secó al vacío. El producto sólido en bruto (45 mg) se disolvió en 1:1 de THF/DMSO (total 9 ml) y se purificó a través de HPLC preparativa (método A, B al 60-100 % durante 10 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un Speedvac durante una noche para retirar el disolvente, después se disolvieron en EtOAc/THF, se lavaron con bicarbonato sódico sat., se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se liofilizaron hasta el Ejemplo 146 (36 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 50,3 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. RMN ^1H (500 MHz, THF) δ 8,76-8,73 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,79 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,32 (t, $J=6,2$ Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 2H), 2,67 (s, 3H). RMN ^{19}F (471 MHz, THF) δ -140,72 (s, 1F CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,97 min, EM (IEN) m/z : 398,10 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 93 %.

EJEMPLO 147

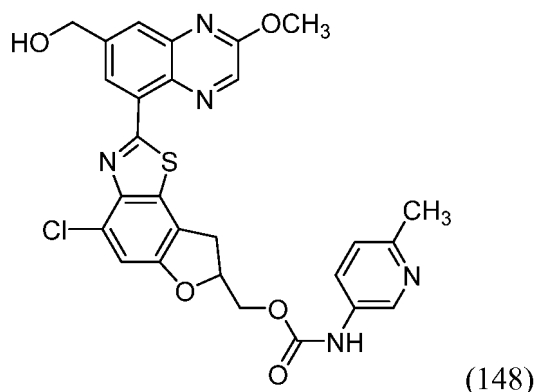
(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (S)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



El Intermedio 20B (73 mg, 0,133 mmol) se sometió a SFC quiral para la separación usando las siguientes condiciones: Instrumento: Burger Multigram II SFC; Columna: Chiralpak IB, 30 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 40 % / CO_2 al 60 %; Condiciones de flujo: 85 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm. Detalles de la inyección: 1 ml de 12 mg/ml en MeOH/THF 1:1. Las fracciones que eluyeron más lento (segundo pico, TR = 17,8 min) se concentraron y se liofilizaron para dar el Ejemplo 147 (28 mg): RMN ^1H (500 MHz, THF) δ 8,99 (s, 1H), 8,74 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 5,31-5,21 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,49 (dd, $J=15,5, 9,8$ Hz, 1H), 3,25 (dd, $J=15,7, 7,4$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,91 min, EM (IEN) m/z : 548,3 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): 98 %.

EJEMPLO 148

(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (4-cloro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo

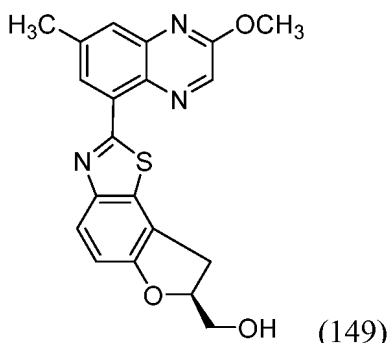


Al Intermedio I-27 (15 mg, 0,035 mmol), Intermedio 20A (15,85 mg, 0,035 mmol) y al aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,423 mg, 1,742 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se soncó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,035 ml, 2M, 0,070 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 40 min. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 12 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min,

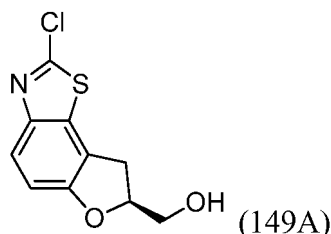
después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron hasta un sólido de color amarillo. El sólido de color amarillo se disolvió en DCM (2 ml), después se añadió TBAF (0,174 ml, 0,174 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una pequeña cantidad de MeOH/agua/TFA al 0,1 % (disolvente de HPLC). El disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 35-75 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %, después Método C: Gradiente: B al 15-55 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 148 (0,7 mg, 1,204 μ mol, rendimiento del 3,45 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,75 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,48 (s a, 1H), 7,94 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (s a, 1H), 5,65 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 5,41-5,27 (m, 1H), 4,84 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 4,48 (dd, $J=12,4, 2,8$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J=12,4, 6,9$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,37 (s a, 3H). CL-EM: método C, TR = 1,96 min, EM (IEN) m/z: 564,3 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 97 %.

EJEMPLO 149

(S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Intermedio 149A: (S)-(2-cloro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



El Intermedio 144D (3,1 g) se sometió a SFC quiral para la separación usando las siguientes condiciones: Instrumento: Berger SFC MGII; Columna: Chiralpak AS-H, 30 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: EtOH al 10 %/ACN(1:1) / CO₂ al 90 %; Condiciones de flujo: 75 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm. Detalles de Inyección: 0,7 ml de 35 mg/ml en ACN/EtOH. Las fracciones que eluyeron en segundo lugar (segundo pico, TR = 11,2 min) se concentraron para dar el Intermedio 149A (1,4 g): RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,68 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,32 (dd, $J=15,4, 9,6$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J=15,4, 7,4$ Hz, 1H), 2,37 (s a, 1H). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,75 min, EM (IEN) m/z: 241,9 y 243,9 (M+H) $^+$.

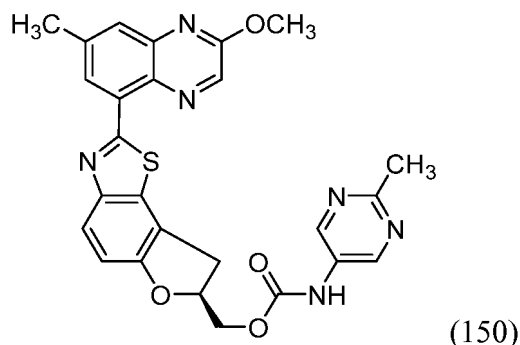
Ejemplo 149:

Una solución de I-9 (35,2 mg, 0,161 mmol) y el Intermedio 149A (39 mg, 0,161 mmol) en tolueno/EtOH (3:1) (2,0 ml) se añadió a un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,59 mg, 8,07 μ mol). La mezcla se lavó abundantemente con argón durante 1 min. A esto se le añadió Na₂CO₃ 1,5 M (0,296 ml, 0,444 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 45 min, momento en el cual la HPLC indicó una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/salmuera. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa (método A, B al 40-100 % durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 149 (47 mg, 0,124 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,62 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 5,18-5,09 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,48 (dd, $J=15,4, 9,5$ Hz, 1H), 3,26 (dd, $J=15,6, 7,3$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,98 (s a, 1H); CL-EM: Método H; B del 2 al 98 %. TR = 0,94 min, EM (IEN) m/z: 380,0 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC

analítica (método B): 95 %.

EJEMPLO 150

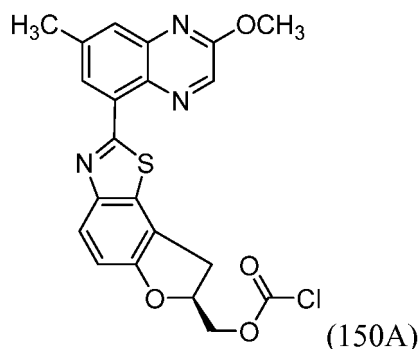
- 5 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 150A:

10

cloroformiato de (S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



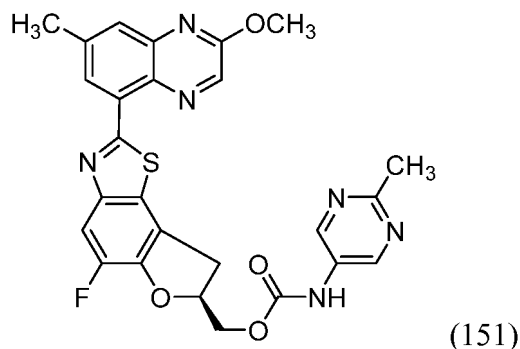
- 15 A una suspensión del Ejemplo 149 (47 mg, 0,124 mmol) en THF (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,354 ml, 0,495 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 min, se añadió DIEA (0,065 ml, 0,372 mmol). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la HPLC y la CLEM indicaron que la reacción había finalizado. El disolvente se retiró a alto vacío para dar el Intermedio 150A (54 mg, 0,122 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,19 min, EM (IEN) m/z: 442,05 y 444,05 (M+H)⁺.
- 20

Ejemplo 150:

- 25 Se añadió el Intermedio 150A (54 mg, 0,122 mmol) en diclorometano (2 ml) a una solución de 2-metil pirimidin-5-amina (26,7 mg, 0,244 mmol) y piridina (0,079 ml, 0,978 mmol) en diclorometano (1,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se inactivó con HCl 0,5 N (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa (método A, B al 55-100 % durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación, después se liofilizaron para producir el Ejemplo 150 (31 mg, 0,059 mmol, rendimiento del 48,3 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, acetona) δ 9,85 (s a, 1H), 8,71 (s a, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,29-5,22 (m, 1H), 4,47 (dd, J=12,1, 3,0 Hz, 1H), 4,35 (dd, J=12,0, 6,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,53 (dd, J=15,7, 9,9 Hz, 1H), 3,27 (dd, J=15,7, 7,4 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 2,08 min, EM (IEN) m/z: 515,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.
- 30
- 35

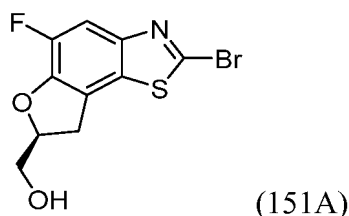
EJEMPLO 151

(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo



Intermedio 151A:

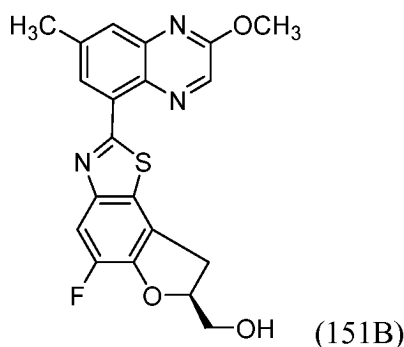
(S)-(2-bromo-5-fluoro-7,8-dihydrobenzofuro[5,4-d]thiazol-7-il)metanol



El Intermedio 145C (5,3 g) se sometió a SFC quiral para la separación usando las siguientes condiciones: Instrumento: PIC Solution Prep SFC; Columna: Lux Cellulose-4, 30x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 20 % / CO₂ al 80 %; Condiciones de flujo: 100 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm. Detalles de Inyección: 2 ml de ~20 mg/ml en MeOH. Las fracciones que eluyeron más rápido (primer pico, TR = 8,2 min) se concentraron para dar el Intermedio 151A (2,24 g). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,58 (d, J=10,7 Hz, 1H), 5,20 (dddd, J=9,4, 7,8, 5,2, 3,2 Hz, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 1,98 (t, J=6,1 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CLOROFORMO-d) δ -137,96 (s, 1F). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,75 min, EM (IEN) m/z: 303,9 y 305,9 (M+H)⁺.

Intermedio 151B:

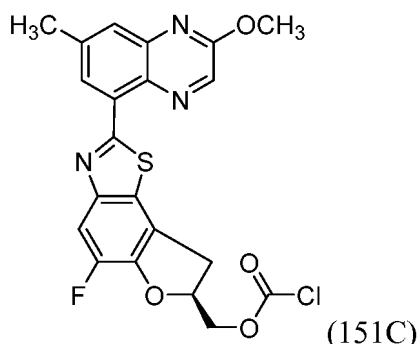
(S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihydrobenzofuro[5,4-d]thiazol -7-il)metanol



Una solución de I-9 (32,3 mg, 0,148 mmol) y el Intermedio 151A (50 mg, 0,164 mmol) en tolueno/EtOH (3:1) (1,5 ml) se añadió a un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6,71 mg, 8,22 μmol). La mezcla se lavó abundantemente con argón durante 1 min. A esto se le añadió Na₂CO₃ 1,5 M (0,301 ml, 0,452 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 45 min. La HPLC indicó una finalización de reacción. La mezcla se cargó directamente en una columna ISCO de a 40 g y eluyendo con EtOAc al 0-100 %/DCM durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para producir el Intermedio 151B (60 mg, 0,149 mmol, rendimiento del 91 %). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,63 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,73 (dd, J=11,1, 5,4 Hz, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,15 (d, J=5,8 Hz, 3H), 4,02 (s a, 1H), 3,90 (s a, 1H), 3,62-3,47 (m, 1H), 3,44-3,27 (m, 1H), 2,66 (d, J=5,8 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (471 MHz, THF) δ -140,72 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,03 min, EM (IEN) m/z: 398,15 (M+H)⁺.

Intermedio 151C:

cloroformiato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



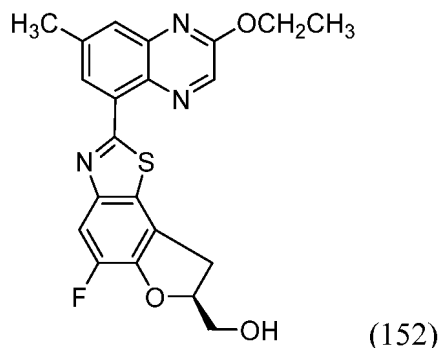
A una suspensión del Intermedio 151B (60 mg, 0,136 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,383 ml, 0,544 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 min, se añadió DIEA (0,142 ml, 0,815 mmol). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 40 min, momento en el cual la HPLC y la CLEM indicaron la finalización de reacción. El disolvente se retiró a alto vacío para dar el Intermedio 151C (63 mg, 0,136 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,12 min, EM (IEN) m/z: 460,00 y 462,05 (M+H)⁺.

Ejemplo 151:

Se añadió el Intermedio 151C (63 mg, 0,136 mmo) en diclorometano (2 ml) a una solución de 2-metil pirimidin-5-amina (22,24 mg, 0,204 mmol) y piridina (0,088 ml, 1,087 mmol) en diclorometano (2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0,5 N (2 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 %/DCM durante 20 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar 20 mg del producto deseado. El producto se purificó adicionalmente usando una HPLC preparativa (método A, B al 55-100 % durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación, después se liofilizaron para producir el Ejemplo 151 (17 mg) en forma de un liofilizado de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 9,16 (s, 1H), 8,72 (s, 3H), 8,56 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,41-5,31 (m, 1H), 4,60-4,39 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,38 (dd, J=15,7, 7,4 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -142,43 (s, 1F). CL-EM: método H, B del 0 al 100 %. TR = 1,02 min, EM (IEN) m/z: 533,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): pureza del 99 %.

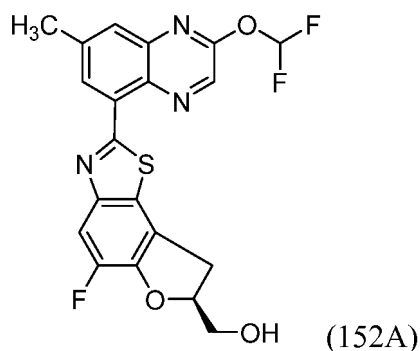
EJEMPLO 152

(S)-(2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Intermedio 152A:

(S)-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



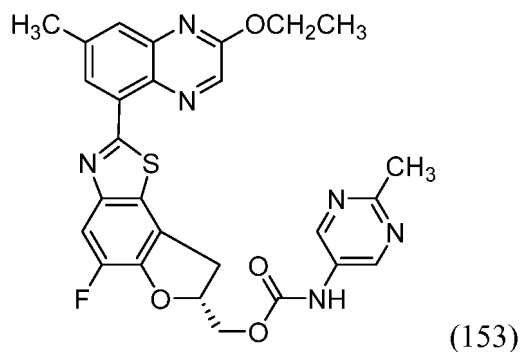
Una solución de I-1 (34,9 mg, 0,137 mmol) y el Intermedio 151A (44 mg, 0,145 mmol) en tolueno/EtOH (3:1) (2,0 ml) se añadió a un aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5,91 mg, 7,23 μmol). La mezcla se lavó abundantemente con argón durante 1 min. A esto se le añadió Na_2CO_3 1,5 M (0,212 ml, 0,318 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 130 °C durante 45 min. La HPLC indicó una finalización de reacción. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y se retiró tolueno al vacío. La mezcla se trató con MeOH, se sonicó. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, MeOH y se secó al vacío. El producto sólido en bruto (aprox. 40 mg) se disolvió en THF (2,0 ml), se trató con resina SilaMeta Tiol (70 mg) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de un cartucho de 4,0 g de gel de sílice, aclarándose abundantemente con THF. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 152A (38 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 60,6 %) en un sólido de color amarillo brillante. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,00 min, EM (IEN) m/z: 434,06 (M+H)⁺.

Ejemplo 152:

A una solución del Intermedio 152A (38 mg, 0,088 mmol) disuelta en THF (1,6 ml) y EtOH (0,8 ml) se le añadió etóxido sódico al 21 % en EtOH (0,131 ml, 0,351 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el cual la HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de 0,3 ml HCl 1,0 N, se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 152 (15 mg, rendimiento del 40 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,85 (d, J=11,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,24-5,19 (m, 1H), 4,57-4,49 (m, 2H), 3,31 (dd, J=15,7, 7,2 Hz, 1H), 1,45 (t, J=7,1 Hz, 3H). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 2,39 min, EM (IEN) m/z: 412,20 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): pureza del 98 %.

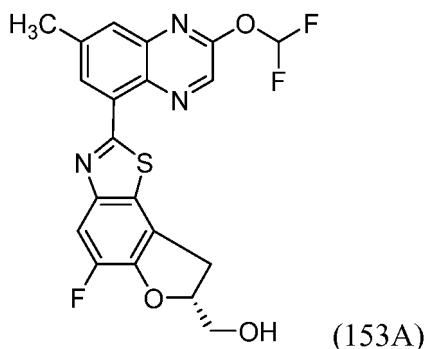
EJEMPLO 153

(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 153A:

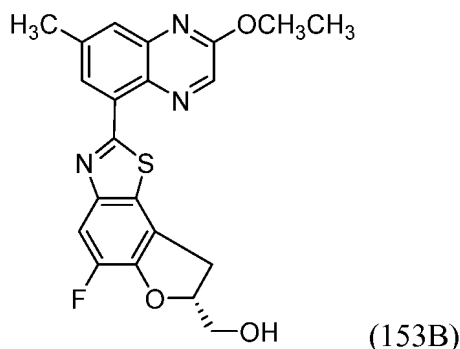
(R)-(2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Una solución de I-1 (336 mg, 1,324 mmol) y el Intermedio 145D (424 mg, 1,394 mmol) en tolueno/EtOH (3:1) (10 ml) se añadió a un aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (50,1 mg, 0,061 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con argón durante 1 min. A esto se le añadió Na_2CO_3 1,5 M (1,859 ml, 2,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 125 °C durante 45 min. La HPLC indicó una finalización de reacción. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y el tolueno se retiró al vacío. La mezcla se trató con MeOH, se sonicó. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, MeOH y se secó al vacío. El producto sólido en bruto (630 mg) se disolvió en THF (18 ml) y se trató con resina SilaMeta Tiol (570 mg) a 50 °C durante 6 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de 12 g de gel de sílice, se lavó con THF y EtOAc. El filtrado se concentró para dar el Intermedio 153A (380 mg, 0,877 mmol, rendimiento del 62,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,97 min, EM (IEN) m/z: 434,00 (M+H)⁺.

Intermedio 153B:

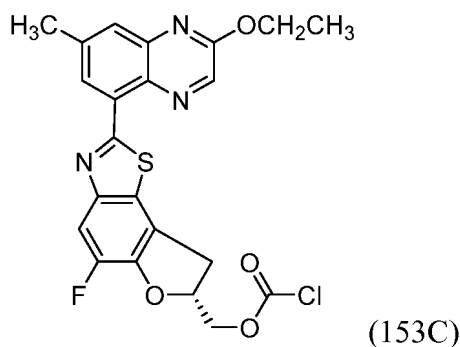
(R)-(2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



A una solución del Intermedio 153A (30 mg, 0,069 mmol) disuelta en THF (1,5 ml) y EtOH (0,7 ml) se le añadió etóxido sódico al 21 % en EtOH (0,103 ml, 0,277 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1,0 h y después a temperatura ambiente durante una noche, momento en el cual la HPLC y la CLEM indicaron una finalización de la reacción. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se trituró con MeOH. El precipitado se recogió por filtración, se aclaró abundantemente con MeOH, se lavó con tolueno y se secó para dar el Intermedio 153B (27 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,0 min, EM (IEN) m/z: 412,05 (M+H)⁺.

Intermedio 153C:

cloroformiato de (R)-(2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



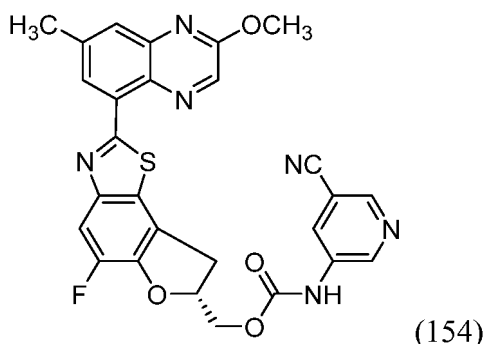
A una suspensión del Intermedio 153B (27 mg, 0,066 mmol) en THF (1,8 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,187 ml, 0,262 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 min, se añadió DIEA (0,034 ml, 0,197 mmol). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la HPLCHPLC y la CLEM indicaron que la reacción estaba completa y limpia. El disolvente se retiró completamente a alto vacío para dar el Intermedio 153C (30 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,13 min, EM (IEN) m/z : 474,05 y 476,05 (M+H)⁺.

Ejemplo 153:

Se añadió el intermedio 153C (30 mg, 0,063 mmol) en diclorometano (1,0 ml) a una solución de 2-metilpirimidin-5-amina (13,82 mg, 0,127 mmol) y piridina (0,041 ml, 0,506 mmol) en diclorometano (1,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0,5 N (5 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se trituró con MeOH (2X), se centrifugó en una centrifugadora. El líquido se retiró y el sólido se recogió, se secó y se liofilizó para dar el Ejemplo 153 (20 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 53,8 %) en forma de un liofilizado de color ligeramente amarillo. RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 8,60 (d, $J=1,7$ Hz, 3H), 8,44-8,40 (m, 1H), 7,63 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 5,29-5,22 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 3H), 4,33 (dd, $J=12,2, 6,2$ Hz, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,27 (dd, $J=15,1, 7,4$ Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,37 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); CL-EM: Método A, B del 40 al 100 %. TR = 2,21 min, EM (IEN) m/z : 547,2(M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): pureza del 93 %.

EJEMPLO 154

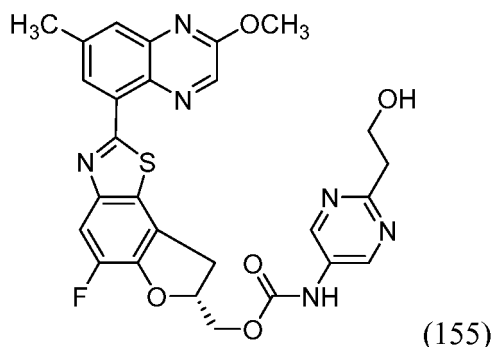
(5-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo



Se disolvieron 5-aminonicotinonitrilo (19,49 mg, 0,164 mmol) y piridina (0,060 ml, 0,748 mmol) en DCM (1,0 ml). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (43 mg, 0,094 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1,0 N (0,7 ml). Se retiró el diclorometano. La mezcla se trituró con MeOH, se centrifugó y el precipitado se recogió para dar 60 mg del producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-95 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 154 (40,1 mg, rendimiento del 78 %). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,58 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 5,27 (s a, 1H), 4,57 (d, $J=11,8$ Hz, 1H), 4,39 (dd, $J=12,1, 6,3$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,54 (dd, $J=15,3, 9,8$ Hz, 1H), 3,24 (dd, $J=15,5, 7,6$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,38 min, EM (IEN) m/z : 543,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 155

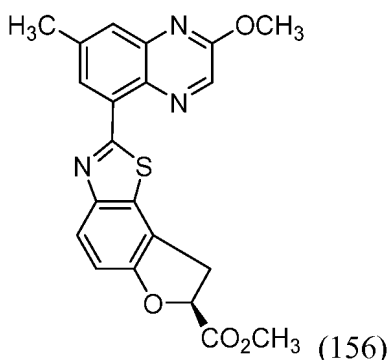
(2-(2-hidroxietil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



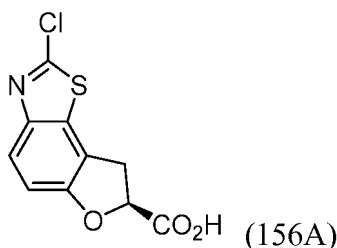
Se disolvió el Intermedio I-54 (50 mg, 0,132 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,061 ml, 0,757 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (43,5 mg, 0,095 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se inactivó con HCl 1,0 N (0,7 ml). El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se secó a alto vacío durante una noche, después se trató con THF (2,0 ml) y 4 ml de 20:1 MeOH/HCl concentrado durante una noche. La HPLC y la CLEM indicaron una desprotección completa del grupo sililo. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMF (3,0 ml), se neutralizó con 0,1 ml de DIEA, se filtró y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-80 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 155 (17,6 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 33,1 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,81 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,40 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,54 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J=12,4, 6,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (dd, J=15,9, 10,1 Hz, 1H), 3,30 (dd, J=15,7, 7,8 Hz, 1H), 2,94 (s a, 2H), 2,59 (s, 3H), CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,07 min, EM (IEN) m/z: 563,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 156

2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-carboxilato de (S)-metilo



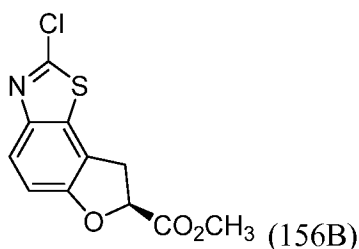
Intermedio 156A: ácido (S)-2-cloro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-carboxílico



Una solución acuosa de NaBr 1,0 M (0,077 ml, 0,077 mmol), bromuro de tetrabutilamonio 1,0 M (0,077 ml, 0,077 mmol), TEMPO (28,7 mg, 0,184 mmol) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (4 ml, 1,531 mmol) se añadieron a una solución del Intermedio 149A (370 mg, 1,531 mmol) en diclorometano (16 ml) y agua (4 ml) enfriada

con un baño de agua enfriada con hielo. La mezcla resultante se trató con una solución acuosa de hipoclorito sódico (contenido de cloro del 10-14 %) (2,374 ml, 4,59 mmol) y se agitó continuamente durante 2,0 h a medida que la temperatura aumentaba de 0 °C a ta, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de la reacción. La reacción media se neutralizó con HCl (1,0 N, 8 ml) a pH 3, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 156A (391 mg, 1,529 mmol, rendimiento del 100 %). Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,723 min, EM (IEN) m/z : 255,95 y 257,95 (M+H)⁺.

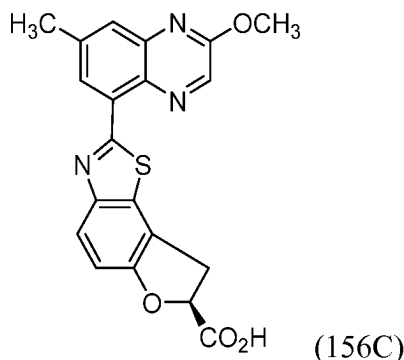
Intermedio 156B: 2-cloro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-carboxilato de (S)-metilo



A una solución del Intermedio 156A (380 mg, 1,486 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y MeOH (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió (diazometil)trimetilsilano 2,0 M en éter dietílico (1,486 ml, 2,97 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h, momento en el cual la HPLC y la CLEM indicaron una finalización de reacción. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 35 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 156B (350 mg, 1,298 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,74 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,37 (dd, J=10,7, 6,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (dd, J=16,0, 10,7 Hz, 1H), 3,49 (dd, J=15,8, 6,5 Hz, 1H). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,83 min, EM (IEN) m/z : 269,90 y 271,90 (M+H)⁺.

Intermedio 156C:

ácido (S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-carboxílico



Una solución de I-9 (30,7 mg, 0,141 mmol) y el Intermedio 156B (38 mg, 0,141 mmol) en tolueno/MeOH (3:1) (2,0 ml) se añadió a un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5,75 mg, 7,04 μmol). La mezcla se lavó abundantemente con argón durante 1 min. A esto se le añadió Na₂CO₃ 1,5 M (0,207 ml, 0,310 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 125 °C durante 45 min. La HPLC y la CLEM indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo, se retiró tolueno al vacío. La mezcla se trató con MeOH, se soncó. El precipitado se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 30-80 % durante 14 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para producir el Intermedio 156C (29,1 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 52,5 %) RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,12 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,43 (dd, J=10,4, 6,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,45 (dd, J=15,9, 5,8 Hz, 1H), 2,57 (s a, 3H). CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,18 min, EM (IEN) m/z : 394,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

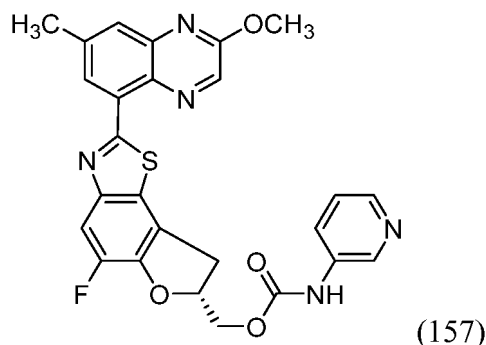
Ejemplo 156:

A una solución del Intermedio 156C (12 mg, 0,031 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,8 ml) a temperatura ambiente se le añadió (diazometil)trimetilsilano 2,0 M en hexanos (0,061 ml, 0,122 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, momento en el cual la HPLC y la CLEM indicaron una finalización de reacción. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al

35-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 156 (1,4 mg, 2,96 μ mol, rendimiento del 9,69 %). RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,88 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,06 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,34 (dd, $J=10,7$, 6,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,71 (dd, $J=15,7$, 10,7 Hz, 1H), 3,55 (dd, $J=15,7$, 6,6 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,40 min, EM (IEN) m/z : 408,30 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 86 %.

EJEMPLO 157

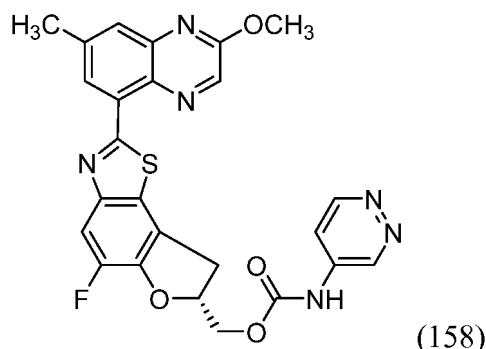
piridin-3-ilcarbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Se disolvió piridin-3-amina (13,10 mg, 0,139 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,045 ml, 0,557 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (32 mg, 0,070 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se inactivó mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. La mezcla se disolvió en THF/DMSO (1:1, 7 ml), y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 40-100 % en 8 min. Después, B al 100 % en 4 min.). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 157 (25,6 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 69,0 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. RMN ^1H (500 MHz, THF) δ 9,18 (s a, 1H), 8,72 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,77 (dd, $J=1,8$, 1,0 Hz, 1H), 7,71-7,66 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 7,20 (s a, 1H), 5,41-5,33 (m, 1H), 4,55 (dd, $J=12,2$, 3,2 Hz, 1H), 4,43 (dd, $J=12,1,6,3$ Hz, 1H), 4,12-4,09 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,38 (dd, $J=15,4$, 7,4 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, THF) δ -142,41 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,85 min, EM (IEN) m/z : 518,15 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 97 %.

EJEMPLO 158

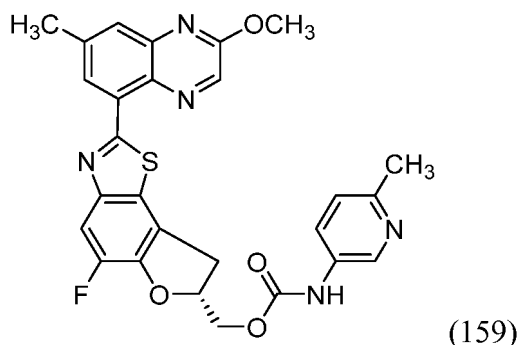
(R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilpiridazin-4-ilcarbamato



Se disolvió piridazin-4-amina (13,24 mg, 0,139 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,045 ml, 0,557 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (32 mg, 0,070 mmol) en DCM (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se inactivó mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. La mezcla se disolvió en THF/DMSO (1:1,7 ml), y se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 35-100 % en 8 min. Después, B al 100 % en 4 min.). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 158 (6,7 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 18,01 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (500 MHz, THF) δ 9,70 (s a, 1H), 9,09 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 4,48 (dd, $J=11,7$, 6,2 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,65 (dd, $J=14,9$, 9,9 Hz, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,65 (s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, THF) δ -142,43 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,87 min, EM (IEN) m/z : 519,15(M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 97 %.

EJEMPLO 159

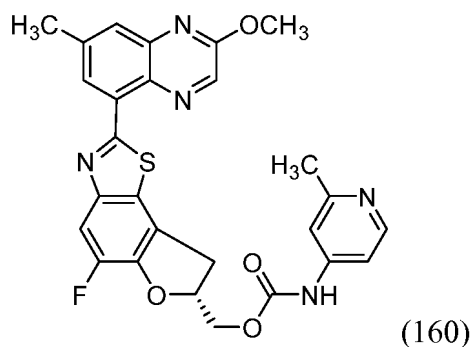
(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo



Se disolvió 6-metilpiridin-3-amina (15,05 mg, 0,139 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,045 ml, 0,557 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (32 mg, 0,070 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se inactivó mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. La mezcla se disolvió en THF/DMSO (1:1, 7 ml), y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 40-100 % en 8 min. Después, B al 100 % en 4 min.). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se disolvieron en una mezcla de THF/EtOAc, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto final se liofilizó para dar el Ejemplo 159 (29,7 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 9,04 (s a, 1H), 8,72 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,77 (dd, J=1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,70-7,65 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J=7,4 Hz, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 4,53 (dd, J=12,2, 3,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, J=12,2, 6,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,38 (dd, J=15,4, 7,4 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, THF) δ -142,41 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,85 min, EM (IEN) m/z:532,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 97 %.

EJEMPLO 160

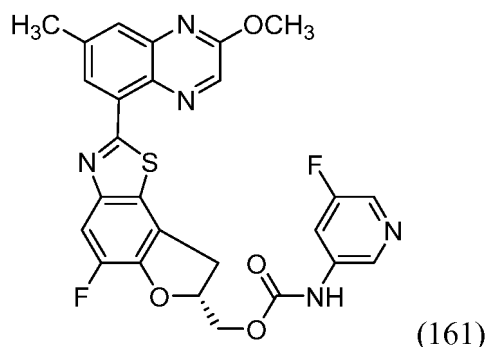
(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo



Se disolvió 2-metilpiridin-4-amina (15,05 mg, 0,139 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,045 ml, 0,557 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (32 mg, 0,070 mmol) en DCM (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis CLEM mostró el consumo completo de los materiales de partida y la formación del producto deseado como el componente principal de la mezcla. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. La mezcla se disolvió en THF/DMSO (1:1, 7 ml) y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 35-100 % en 8 min. Después, B al 100 % en 4 min.). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se disolvieron en una mezcla de THF/EtOAc, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto final se liofilizó para dar el Ejemplo 160 (25,8 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 67,0 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 9,28 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (s a, 1H), 7,77 (dd, J=1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,17 (s a, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 4,55 (dd, J=12,1, 3,0 Hz, 1H), 4,43 (dd, J=12,1, 6,3 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,37 (dd, J=15,7, 7,7 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, THF) δ -140,56 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,87 min, EM (IEN) m/z: 532,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 96 %.

EJEMPLO 161

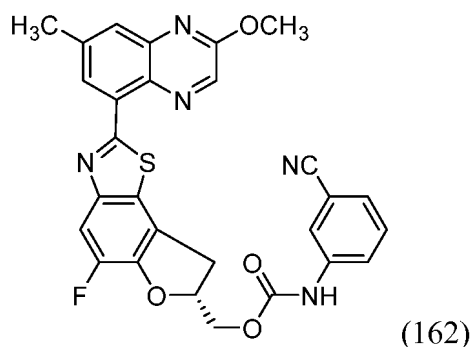
(R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil(5-fluoropiridin-3-il)carbamato



Se disolvió 5-fluoropiridin-3-amina (15,60 mg, 0,139 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,045 ml, 0,557 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (32 mg, 0,070 mmol) en DCM (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis CLEM mostró el consumo completo de los materiales de partida y la formación del producto deseado como el componente principal de la mezcla. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. La mezcla se disolvió en THF/DMSO (1:1, 7 ml) y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 65-100 % en 8 min. Después, B al 100 % en 4 min.). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se disolvieron en una mezcla de THF/EtOAc, se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto final se liofilizó para dar el Ejemplo 161 (28,6 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 72,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 9,46 (s a, 1H), 8,72 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,08 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,41-5,34 (m, 1H), 4,57 (dd, J=12,4, 3,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=12,2, 6,2 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,38 (dd, J=15,4, 7,2 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, THF) δ -128,57 (s, 1F), -140,56 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,02 min, EM (IEN) m/z: 536,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 94 %.

EJEMPLO 162

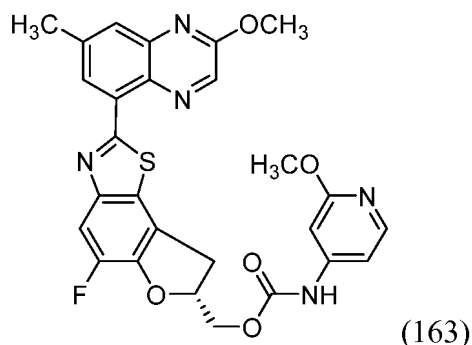
(3-cianofenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo



Se disolvió 3-aminobenzonitrilo (12,84 mg, 0,109 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,035 ml, 0,435 mmol) y DIEA (0,028 ml, 0,163 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (25 mg, 0,054 mmol) en DCM (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis CLEM mostró el consumo completo de los materiales de partida y la formación del producto deseado como el componente principal de la mezcla. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. La mezcla se disolvió en THF/DMSO (1:1, 7 ml) y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 80-100 % en 8 min. Después, B al 100 % en 4 min.). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 162 (16,2 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 53,9 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 9,33 (s a, 1H), 8,72 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J=1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,39 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,30 (dt, J=7,7, 1,2 Hz, 1H), 5,40-5,33 (m, 1H), 4,56 (dd, J=12,1, 3,0 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=12,2, 6,2 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,37 (dd, J=15,4, 7,7 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, THF) δ -142,42 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,08 min, EM (IEN) m/z: 542,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 98 %.

EJEMPLO 163

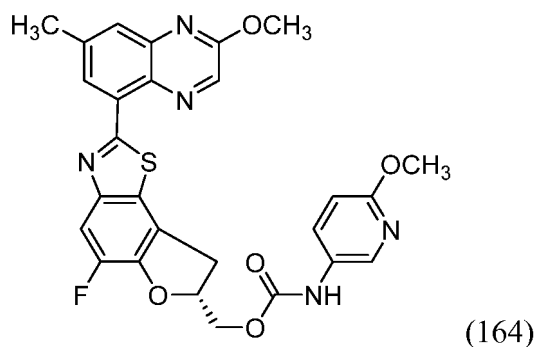
(R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil(2-metoxipiridin-4-il)carbamato



Se disolvió 2-metoxipiridin-4-amina (13,50 mg, 0,109 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,035 ml, 0,435 mmol) y DIEA (0,028 ml, 0,163 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (25 mg, 0,054 mmol) en DCM (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis CLEM mostró el consumo completo de los materiales de partida y la formación del producto deseado como el componente principal de la mezcla. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. La mezcla se disolvió en THF/DMSO (1:1, 7 ml) y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 8 min. Después, B al 100 % en 4 min.). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 163 (13,3 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 42,4 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 9,29 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,90 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, J=11,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=5,8, 1,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,40-5,32 (m, 1H), 4,55 (dd, J=12,1, 3,0 Hz, 1H), 4,42 (dd, J=12,2, 6,2 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (d, J=9,9 Hz, 1H), 3,37 (dd, J=15,7, 7,7 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, THF) δ -140,56 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,90 min, EM (IEN) m/z: 548,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 95 %.

EJEMPLO 164

(R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil(6-metoxipiridin-3-il)carbamato

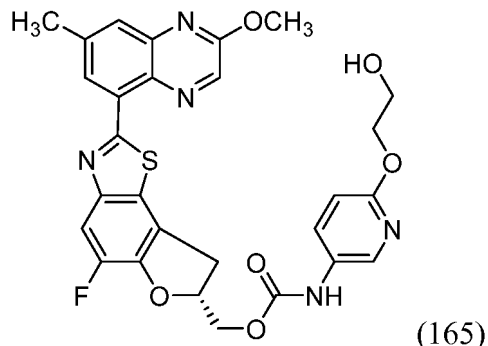


Se disolvió 6-metoxipiridin-3-amina (13,50 mg, 0,109 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,035 ml, 0,435 mmol) y DIEA (0,028 ml, 0,163 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (25 mg, 0,054 mmol) en DCM (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis CLEM mostró el consumo completo de los materiales de partida y la formación del producto deseado como el componente principal de la mezcla. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. La mezcla se disolvió en THF/DMSO (1:1, 7 ml) y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 75-100 % en 8 min. Después, B al 100 % en 4 min.). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 164 (9,8 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 30,6 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 8,93 (s a, 1H), 8,76 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,86 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 6,67 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,42-5,35 (m, 1H), 4,55 (dd, J=12,1, 3,3 Hz, 1H), 4,43 (dd, J=12,4, 6,1 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,84 (s a, 3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,41 (dd, J=15,5, 7,6 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, THF) δ -140,56 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,03 min, EM (IEN) m/z: 548,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 93 %.

EJEMPLO 165

(R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)carbamato

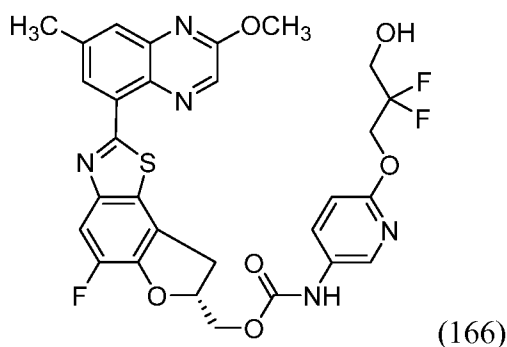
5



Se disolvió el Intermedio I-55 (22 mg, 0,082 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,035 ml, 0,435 mmol) y DIEA (0,028 ml, 0,163 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (25 mg, 0,054 mmol) en DCM (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis CLEM mostró el consumo completo de los materiales de partida y la formación del producto deseado. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. El producto en bruto se secó a alto vacío durante 1 h, después se trató con THF (1,5 ml) y 4 ml de 20:1 de MeOH/HCl concentrado a temperatura ambiente durante 1,5 h. La HPLC y la CLEM indicaron una desprotección completa del grupo sililo. El disolvente se retiró al vacío. La mezcla se disolvió en THF/DMSO (1:1,7 ml), y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 60-100 % en 8 min. Después, B al 100 % en 4 min.). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 165 (22,9 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 68,2 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 9,64 (s a, 1H), 8,70 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,27 (s a, 1H), 7,86 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J=11,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,45-5,37 (m, 1H), 4,55 (dd, J=12,4, 3,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J=12,2, 6,7 Hz, 1H), 4,24 (t, J=5,2 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,66 (dd, J=15,8, 9,8 Hz, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 2,65 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, THF) δ -140,17 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,95 min, EM (IEN) m/z: 578,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 94 %.

EJEMPLO 166

(R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil(6-(2,2-difluoro-3-hidroxipropoxi)piridin-3-il)carbamato



30

Se disolvió el Intermedio I-56 (10 mg, 0,031 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,017 ml, 0,209 mmol) y DIEA (0,014 ml, 0,079 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (12,03 mg, 0,026 mmol) en DCM (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. El análisis CLEM mostró el consumo completo de los materiales de partida y la formación del producto deseado. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. El producto en bruto se secó a alto vacío durante 1 h, después se trató con THF (1,5 ml) y 4 ml de 20:1 de MeOH/HCl concentrado a temperatura ambiente durante 1,5 h. La HPLC y la CLEM indicaron una desprotección completa del grupo sililo. El disolvente se retiró al vacío. La mezcla se disolvió en THF/DMSO (1:1,5 ml), y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 70-100 % en 8 min. Después, B al 100 % en 4 min.). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 166 (6,3 mg, 9,54 μmol, rendimiento del 36,4 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 8,99 (s a, 1H), 8,72 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,77 (dd, J=1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J=11,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,40-5,32 (m, 1H), 4,58-4,49 (m, 3H),

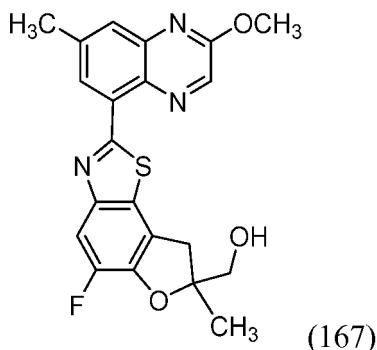
35

40

4,41 (dd, $J=12,1, 6,1$ Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,75 (t, $J=12,9$ Hz, 2H), 3,63 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 3,37 (dd, $J=15,5, 7,6$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, THF) δ -118,29 (s, 2F), -142,42 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,02 min, EM (IEN) m/z : 628,15 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 95 %.

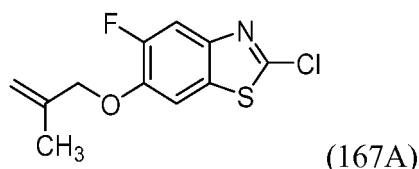
5 EJEMPLO 167

(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metanol



10

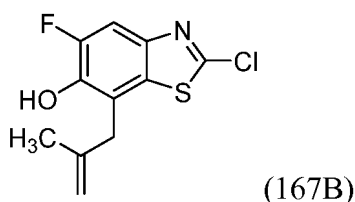
Intermedio 167A: 2-cloro-5-fluoro-6-((2-metilalil)oxi)benzo[d]tiazol



15 A una solución de 2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-ol (4,1 g, 20,14 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron 3-bromo-2-metilprop-1-eno (2,79 ml, 27,7 mmol) y Cs_2CO_3 (14,43 g, 44,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,0 h. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3X). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 35 % en hexano durante 12 min usando un cartucho de 120 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 167A (5,1 g, 19,79 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,63 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 1,84 (s, 3H); RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -132,81 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,07 min, EM (IEN) m/z : 258,3 y 260,3 (M+H) $^+$.

25

Intermedio 167B: 2-cloro-5-fluoro-7-(2-metilalil)benzo[d]tiazol-6-ol

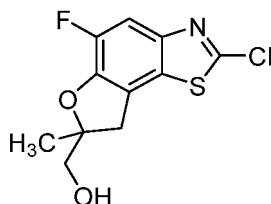


30 Una solución del Intermedio 167A (2,55 g, 9,89 mmol) en difenil éter (19,79 ml) se puso en un baño de aceite precalentado (180 °C). La mezcla de reacción se calentó a 190 °C (baño de aceite) durante 3 h. La TLC indicó la finalización de la reacción. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se extrajo con NaOH 1,0 N (3X20 ml). La solución acuosa se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 3,0 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo/THF, EtOAc del 5 % al 50 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 120 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 167B (1,530 g, 5,94 mmol, rendimiento del 60 %): RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,59 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,81 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,74 (s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, CLOROFORMO-d) δ -138,80 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 0 al 100 %. TR = 2,12 min, EM (IEN) m/z : 258,0 y 260,0 (M+H) $^+$.

40

Intermedio 167C:

(2-cloro-5-fluoro-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



(167C)

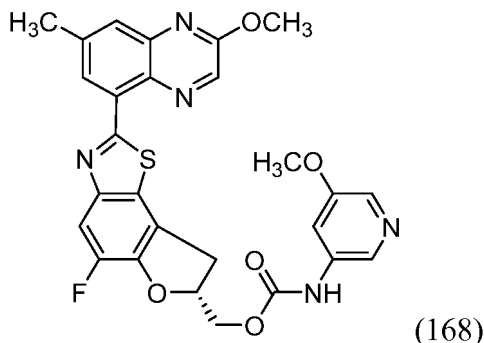
- 5 A una solución del Intermedio 167B (3,2 g, 12,42 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) se le añadió mCPBA (4,17 g, 18,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el cual la TLC, la HPLC y la CLEM indicaron una conversión limpia al epóxido. Se añadió monohidrato de PTSA (0,709 g, 3,73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 ml) al 8 %, se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La capa orgánica se recogió, el acuoso se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo/THF, EtOAc del 5 % al 50 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 120 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 167C (2,71 g, 9,90 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,55 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 3,85 (dd, $J=12,1$, 4,7 Hz, 1H), 3,70 (dd, $J=12,1$, 7,2 Hz, 1H), 3,50 (dd, $J=15,7$, 0,8 Hz, 1H), 3,04 (dd, $J=15,7$, 0,6 Hz, 1H), 1,98 (t, $J=6,5$ Hz, 1H), 1,55 (s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, CLOROFORMO-d) δ -138,01 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,86 min, EM (IEN) m/z: 274,3 y 276,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 167:

- 20 Al Intermedio 1-9 (63,7 mg, 0,292 mmol), Intermedio 167C (100 mg, 0,292 mmol) y al aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (11,93 mg, 0,015 mmol) se les añadieron tolueno (1,2 ml) y EtOH (0,4 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,536 ml, 2 M, 0,804 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 $^\circ\text{C}$ durante 45 min. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 40 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa (Método A: Gradiente: B al 50-100 % durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 167 (100 mg, 0,231 mmol, rendimiento del 79 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 5,20 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,65-3,48 (m, 3H), 3,18 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,48 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -138,85 (s, 1F). CL-EM: método B, TR = 4,43 min, EM (IEN) m/z: 412,0 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): 95 %.

35 EJEMPLO 168

(5-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



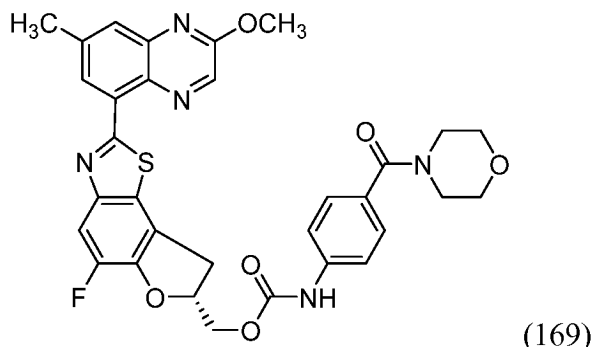
(168)

- 40 Se disolvió 5-metoxipiridin-3-amina (13,50 mg, 0,109 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,035 ml, 0,435 mmol) y DIEA (0,028 ml, 0,163 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (25 mg, 0,054 mmol) en DCM (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis CLEM mostró el consumo completo de los materiales de partida y la formación del producto deseado. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. La mezcla se disolvió en THF/DMSO (1:1, 7 ml), y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 35-100 % durante 15 min, después una parada de 0,75 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para

producir el Ejemplo 168 (11,9 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 39,6 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,84 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (s a, 1H), 5,46-5,36 (m, 1H), 4,54 (dd, J=12,2, 2,4 Hz, 1H), 4,41 (dd, J=12,2, 7,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,66-3,56 (m, 1H), 2,61 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ -138,95 (s, 1F); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,04 min, EM (IEN) m/z: 548,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 169

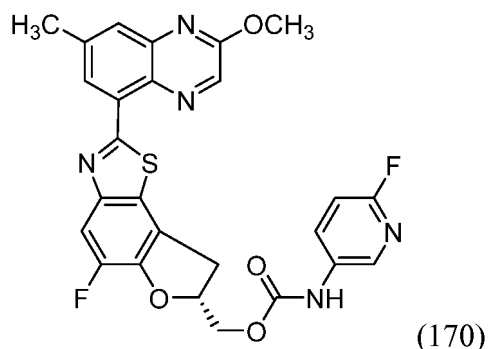
(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Se disolvió (4-aminofenil)(morfolino)metanona (22,42 mg, 0,109 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,035 ml, 0,435 mmol) y DIEA (0,028 ml, 0,163 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (25 mg, 0,054 mmol) en DCM (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis CLEM mostró el consumo completo de los materiales de partida y la formación del producto deseado. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. La mezcla se disolvió en THF/DMSO (1:1, 7 ml), y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 35-100 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 169 (27,7 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 79 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79-8,72 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52 (s a, 2H), 7,34 (d, J=7,9 Hz, 2H), 5,44 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,63-4,51 (m, 1H), 4,41 (dd, J=12,1, 6,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,67 (dd, J=15,9, 9,8 Hz, 1H), 3,57 (s a, 4H), 3,34 (s a, 4H), 2,64 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ -138,85 (s, 1F); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,34 min, EM (IEN) m/z: 630,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 170

(6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo

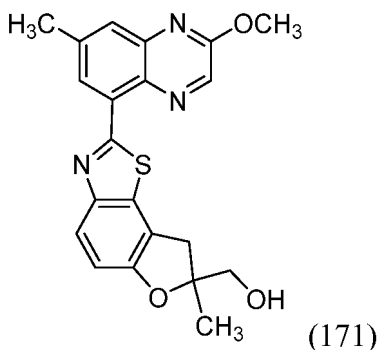


Se disolvió 6-fluoropiridin-3-amina (12,19 mg, 0,109 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,035 ml, 0,435 mmol) y DIEA (0,028 ml, 0,163 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (25 mg, 0,054 mmol) en DCM (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis CLEM mostró el consumo completo de los materiales de partida y la formación del producto deseado. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano al vacío. La mezcla se disolvió en THF/DMSO (1:1, 7 ml), y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 35-100 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 170 (12,1 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 41,1 %). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,60 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,76 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,90 (s a, 1H), 5,39-5,32 (m, 1H), 4,60 (dd, J=12,1, 3,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=12,1, 6,3 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,61 (dd, J=15,7,

9,9 Hz, 1H), 3,31 (dd, $J=15,7$, 7,2 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, CLOROFORMO- d) δ -136,54 (s, 1F), -138,73 (s a, 1F); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,50 min, EM (IEN) m/z : 536,10 ($M+H$) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

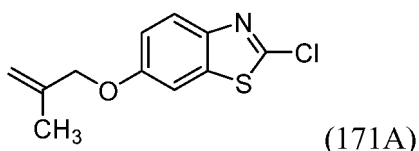
5 EJEMPLO 171

(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4- d]tiazol-7-il)metanol



10

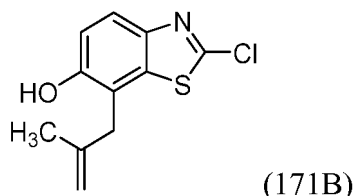
Intermedio 171A: 2-cloro-6-((2-metilalil)oxi)benzo[d]tiazol



15 A una solución del Intermedio 144A (1,0 g, 5,39 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron 3-bromo-2-metilprop-1-eno (0,652 ml, 6,46 mmol) y Cs_2CO_3 (4,39 g, 13,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, momento en el cual la CLEM y la TLC indicaron la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua (20 ml), se neutralizó con HCl 1,0 N (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 70 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de 80 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 171A (1,29 g, 5,38 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,83 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J=8,9$, 2,5 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 1,86 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,25 min, EM (IEN) m/z : 240,0 ($M+H$) $^+$.

25

Intermedio 171B: 2-cloro-7-(2-metilalil)benzo[d]tiazol-6-ol

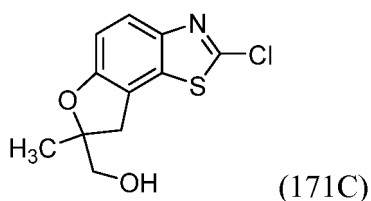


30 Una solución del Intermedio 171A (1,29 g, 5,38 mmol) en N,N-dietil anilina (7 ml) se calentó a 190 °C (baño de aceite) en argón durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 3,0 N (3X50 ml), salmuera (2X). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 50 % en hexano durante 30 min usando un cartucho de 120 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 171B (590 mg, 2,461 mmol, rendimiento del 45,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,71 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,88 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,76 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,15 min, EM (IEN) m/z : 240,0 ($M+H$) $^+$. Se recuperó el material de partida 171A (0,7 g, 2,92 mmol, rendimiento del 54,3 %).

35

40 Intermedio 171C:

(2-cloro-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4- d]tiazol-7-il)metanol



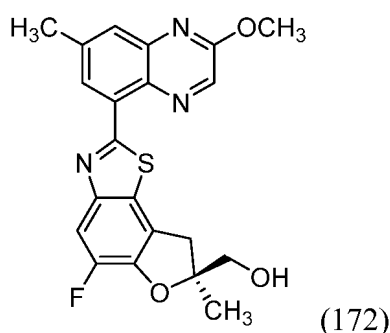
A una solución del Intermedio 171B (212 mg, 0,884 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió mCPBA (297 mg, 1,327 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió PTSA (33,6 mg, 0,177 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, Na₂S₂O₃ al 8 % y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 60 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 171C (180 mg, 0,704 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,72 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,40 (d, J=15,6 Hz, 1H), 2,99 (d, J=15,6 Hz, 1H), 1,90 (dd, J=7,5, 5,7 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 1,85 min, EM (IEN) m/z: 256,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 171:

Al Intermedio 1-9 (49,9 mg, 0,229 mmol), Intermedio 171C (65 mg, 0,254 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,38 mg, 0,013 mmol) se les añadieron tolueno (1,2 ml) y EtOH (0,4 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,466 ml, 2 M, 0,699 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 45 min. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 40 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa (Método D: B al 40-95 % durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 171 (67 mg, 0,170 mmol, rendimiento del 74,4 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,00 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,15 (t, J=5,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,65-3,34 (m, 2H), 3,08 (d, J=15,9 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,26 min, EM (IEN) m/z: 394,00 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

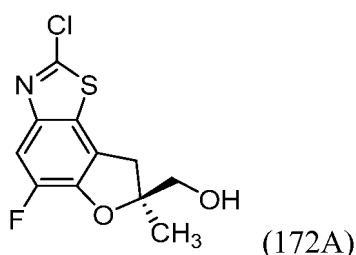
EJEMPLO 172

(S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Intermedio 172A:

(S)-(2-cloro-5-fluoro-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



El Intermedio 167C (3,06 g, 11,18 mmol) se sometió a SFC quiral para la separación usando las siguientes condiciones: Instrumento: Berger II Prep SFC; Chiralpak ID, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 8 %/CO₂ al 92 %; Condiciones de flujo: 2 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm.

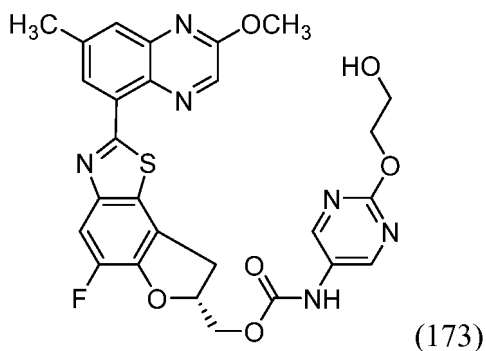
Detalles de Inyección: 1 ml de ~30 mg/ml en MeOH. Las fracciones que eluyeron en primer lugar (primer pico, TR = 2,7 min) se concentraron para dar el Intermedio 172A (1,2 g, 4,38 mmol, rendimiento del 39,2 %): CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,86 min, EM (IEN) m/z: 274,3 y 276,3 (M+H)⁺. e.e. > 99 %.

Ejemplo 172:

Al Intermedio 1-9 (405 mg, 1,856 mmol), Intermedio 172A (508 mg, 1,856 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (68,2 mg, 0,084 mmol) se les añadieron tolueno (9 ml) y EtOH (3 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió Na₂CO₃ (2 M, 2,475 ml, 3,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 145 °C durante 50 min, momento en el cual la HPLC y la TLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/THF/salmuera, se sonicó y se filtró a través de una capa de celite húmedo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El sólido en bruto se trituró con MeOH. El sólido se recogió por filtración para dar el producto en bruto (800 mg). El producto en bruto se trituró con MeOH (3X), se sonicó y se centrifugó. El líquido se separó del sólido. El sólido se liofilizó para dar el Ejemplo 172 (401 mg, 0,965 mmol, rendimiento del 52 %). El líquido se concentró. La HPLC indicó aprox. 20-30 % del producto. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 500-100 % en 8 min. Después B al 100 % en 4 min.). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar Ejemplo 172 adicional (60 mg). RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 8,70 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,74 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,36 (t, J= 6,3 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,12 (d, J=15,4 Hz, 1H), 2,45 (d, J=15,4 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,52 (s, 3H); RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,57 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,78 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,88 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,76 (d, J=12,4 Hz, 1H), 3,59 (d, J=15,4 Hz, 1H), 3,17 (d, J=15,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,59 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, THF) δ -140,69 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,14 min, EM (IEN) m/z: 412,4 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 99,9 %.

EJEMPLO 173

(2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



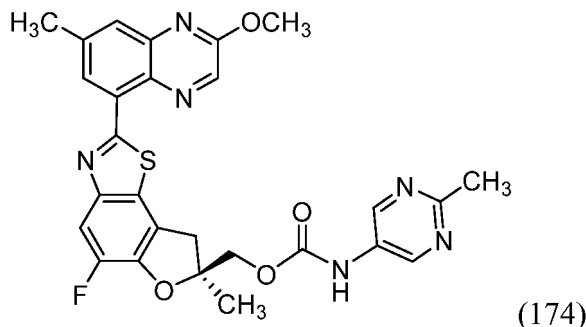
Se disolvió el Intermedio I-57 (27,9 mg, 0,104 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,039 ml, 0,487 mmol) y DIEA (0,032 ml, 0,183 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (28 mg, 0,061 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml).

Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se secó a alto vacío durante 1 h, después se trató con THF (1,5 ml) y 3 ml de 20:1 de MeOH/HCl concentrado a temperatura ambiente durante 1,5 h. La HPLC y la CLEM indicaron una desprotección completa del grupo sililo. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en THF/DMSO (1:1, 7 ml), se purificó usando una HPLC preparativa (método A, B al 50-100 % en 8 min. Después, B al 100 % en 4 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 173 (24 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 65,4 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 8,73 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,07 (s, 3H), 7,78 (dd, J=1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,36 (ddd, J=10,3, 4,7, 2,3 Hz, 1H), 4,65 (s, 3H), 4,55 (dd, J=12,2, 3,2 Hz, 1H), 4,43 (dd, J=12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,28 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,38 (dd, J=15,7, 7,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, THF) δ -142,43 (s, 1F); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,93 min, EM (IEN) m/z: 579,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 96 %.

EJEMPLO 174

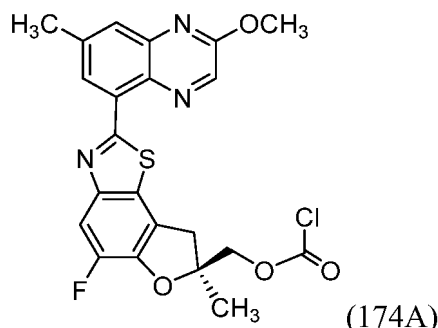
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-

d]tiazol-7-il)metilo



5 Intermedio 174A:

cloroformiato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



10

A la solución del Ejemplo 172 (30 mg, 0,073 mmol) en THF (2 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,206 ml, 0,292 mmol), seguido de DIEA (0,076 ml, 0,437 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la CLEM indicó una finalización de reacción. El disolvente y el exceso de fosgeno se retiraron completamente al vacío para dar el Intermedio 174A, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación.

15 CL-EM: método C, TR = 2,65 min, EM (IEN) m/z: 474,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 174:

20 Se añadió el Intermedio 174A (10 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (1 ml) a una solución de 2-metilpirimidin-5-amina (4,61 mg, 0,042 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,211 mmol) en diclorometano (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %).

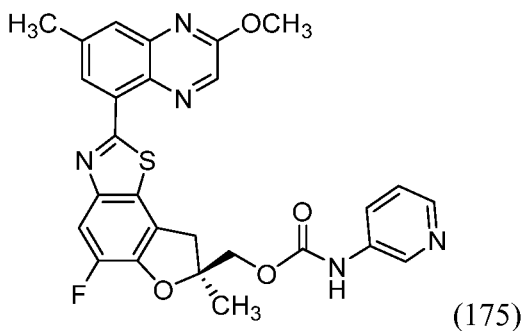
25 Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 174 (7,8 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 67,6 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s a, 1H), 8,72 (s, 3H), 8,56 (s, 1H), 7,85 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,49-4,32 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,57-3,29 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,60 (s, 3H). CL-EM: Método L, B del 0 al 100 %. TR = 2,27 min, EM (IEN) m/z: 547,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

30

EJEMPLO 175

piridin-3-ilcarbamato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo

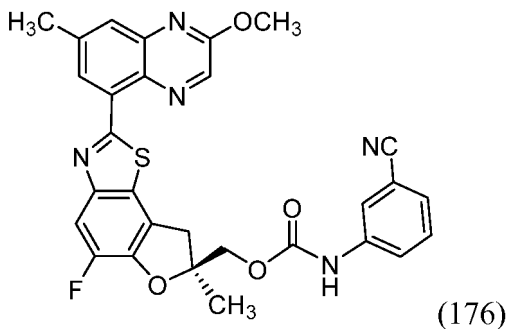
35



Se añadió el Intermedio 174A (10 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (1 ml) a una solución de piridin-3-amina (3,97 mg, 0,042 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,211 mmol) en diclorometano (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 175 (7,7 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 68,6 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,98-7,75 (m, 3H), 7,33 (s a, 1H), 4,45-4,33 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,62-3,30 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,60 (s, 3H). CL-EM: Método L, TR = 2,02 min, EM (IEN) m/z: 532,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 176

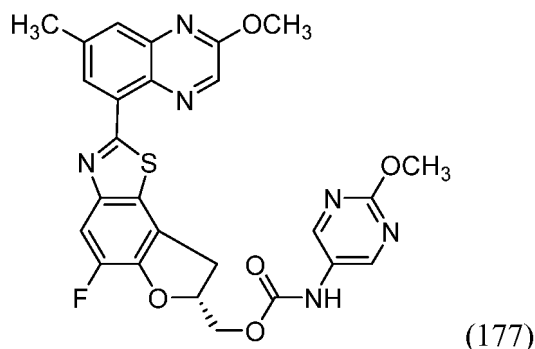
(3-cianofenil)carbamato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Se añadió el Intermedio 174A (10 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (1 ml) a una solución de 3-aminobenzonitrilo (4,99 mg, 0,042 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,211 mmol) en diclorometano (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 12 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 176 (7,7 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 68,6 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,90-7,78 (m, 3H), 7,69 (s a, 1H), 7,53-7,26 (m, 2H), 4,51-4,25 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,61-3,25 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H). CL-EM: Método L, TR = 2,63 min, EM (IEN) m/z: 556,20 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 177

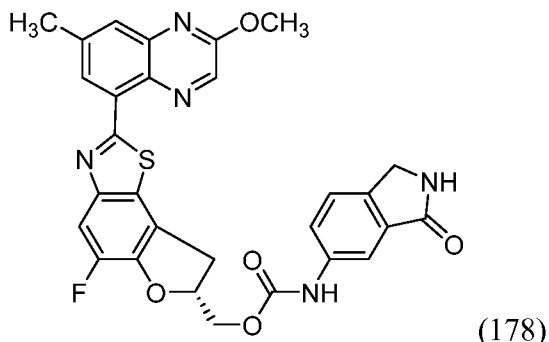
(2-metoxipirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Se disolvió 2-metoxipiridin-5-amina (12,95 mg, 0,104 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,039 ml, 0,487 mmol) y DIEA (0,032 ml, 0,183 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (28 mg, 0,061 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO/THF (2:1, 6 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 50-100 % durante 18 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 177 (21,4 mg, rendimiento del 64 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,63 (s a, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,87 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,42 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,53 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, J=12,1, 6,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,65 (dd, J=15,7, 9,9 Hz, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,32 min, EM (IEN) m/z: 549,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 178

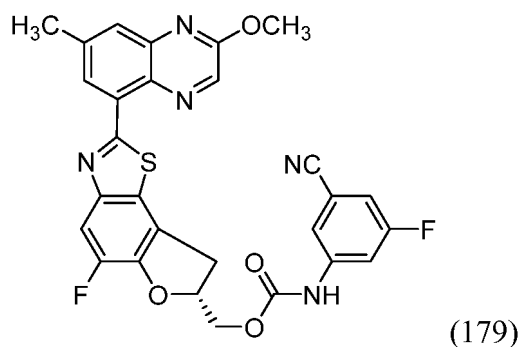
(3-oxoisindolin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Se disolvió 6-aminoisindolin-1-ona (15,34 mg, 0,104 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,039 ml, 0,487 mmol) y DIEA (0,032 ml, 0,183 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (28 mg, 0,061 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO/THF (2:1, 6 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-100 % durante 18 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 178 (10,7 mg, rendimiento del 31 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 7,86 (d, J=10,7 Hz, 2H), 7,81 (s a, 2H), 7,61 (s a, 1H), 7,46 (d, J=5,8 Hz, 1H), 5,48-5,38 (m, 1H), 4,54 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, J=12,1, 7,2 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,64 (dd, J=15,9, 9,8 Hz, 1H), 3,36 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,21 min, EM (IEN) m/z: 572,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 179

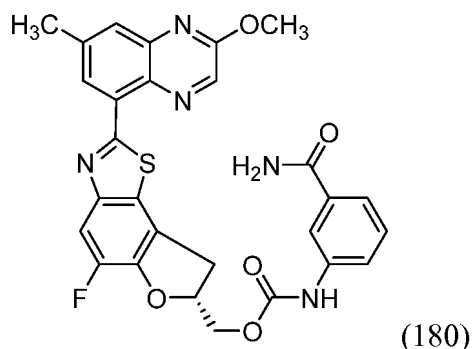
(3-ciano-5-fluorofenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Se disolvió 3-amino-5-fluorobenzonitrilo (11,10 mg, 0,082 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,039 ml, 0,487 mmol) y DIEA (0,032 ml, 0,183 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (25 mg, 0,054 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO/THF (2:1, 6 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 60-100 % durante 10 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 179 (8,1 mg, rendimiento del 26 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (s a, 2H), 7,46 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,52-5,40 (m, 1H), 4,56 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=12,2, 7,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,68 (dd, J=15,6, 9,5 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,63 min, EM (IEN) m/z: 560,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 180

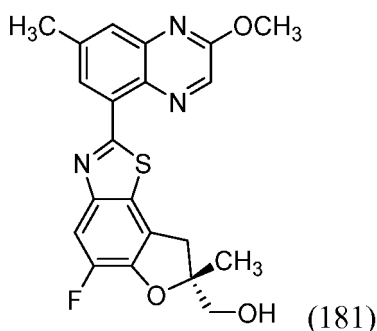
(3-carbamoilfenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo



Se disolvió 3-aminobenzamida (11,10 mg, 0,082 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,039 ml, 0,487 mmol) y DIEA (0,032 ml, 0,183 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (25 mg, 0,054 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO/THF (2:1, 6 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-90 % durante 10 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 180 (18 mg, rendimiento del 58 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,87 (d, J=11,3 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,48 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 5,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,53 (d, J=11,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, J=12,1, 6,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,62 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,22 min, EM (IEN) m/z: 560,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

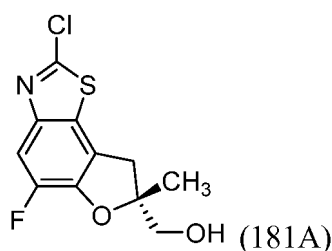
EJEMPLO 181

(R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Intermedio 181A:

5 (R)-(2-cloro-5-fluoro-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



10 El Intermedio 167C (3,06 g, 11,18 mmol) se sometió a SFC quiral para la separación usando las siguientes condiciones: Instrumento: Berger II Prep SFC; Chiralpak ID, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 8 %/CO₂ al 92 %; Condiciones de flujo: 2 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm. Detalles de Inyección: 1 ml de ~30 mg/ml en MeOH. Las fracciones que eluyeron en segundo lugar (segundo pico, TR = 3,6 min) se concentraron para dar el Intermedio 181A (1,2 g, 4,38 mmol, rendimiento del 39,2 %): CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,86 min, EM (IEN) m/z: 274,3 y 276,3 (M+H)⁺. e.e. > 99 %.

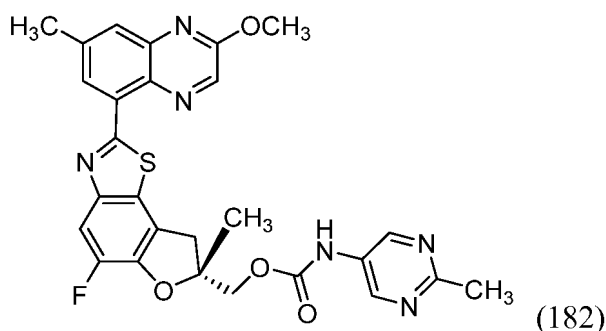
15 Ejemplo 181:

Al Intermedio 1-9 (40 mg, 0,183 mmol), Intermedio 181A (50,2 mg, 0,183 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,49 mg, 9,17 μmol) se les añadieron tolueno (2 ml) y EtOH (0,7 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió Na₂CO₃ (2 M, 0,183 ml, 0,367 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 135 °C durante 45 min, momento en el cual la HPLC y la TLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna ISCO, se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 85 % en CH₂Cl₂ durante 10 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el producto en bruto (72 mg).

25 La HPLC y la CLEM indicó aprox. una pureza del 75 %. 35 mg del producto en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 50-100 % durante 22 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 181 (23 mg). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,60 (d, J=5,8 Hz, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,48 (d, J=15,9 Hz, 1H), 3,15 (d, J=16,2 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,47 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,32 min, EM (IEN) m/z: 412,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

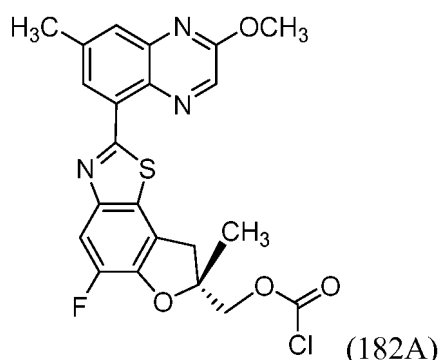
EJEMPLO 182

35 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 182A:

5 cloroformiato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



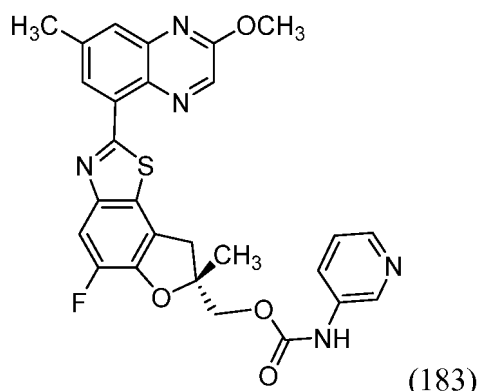
10 A la solución del Ejemplo 181 (30 mg, 0,073 mmol) en THF (2 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,206 ml, 0,292 mmol), seguido de DIEA (0,076 ml, 0,437 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la CLEM (inactivada con MeOH) indicó una finalización de la reacción. El disolvente y el exceso de fosgeno se retiraron completamente al vacío para dar el Intermedio 182A, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: método C, TR = 2,56 y 2,63 min, EM (IEN) m/z: 470,0 (M+H)⁺ (carbamato de metilo).

15 Ejemplo 182:

20 Se añadió el Intermedio 182A (10 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (1 ml) a una solución de 2-metilpirimidin-5-amina (4,61 mg, 0,042 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,211 mmol) en diclorometano (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 182 (8,4 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 72,8 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 3H), 8,56 (s, 1H), 7,94-7,72 (m, 2H), 4,53-4,29 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,63-3,19 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,60 (s, 3H). CL-EM: Método L, B del 0 al 100 %. TR = 2,27 min, EM (IEN) m/z: 547,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

30 EJEMPLO 183

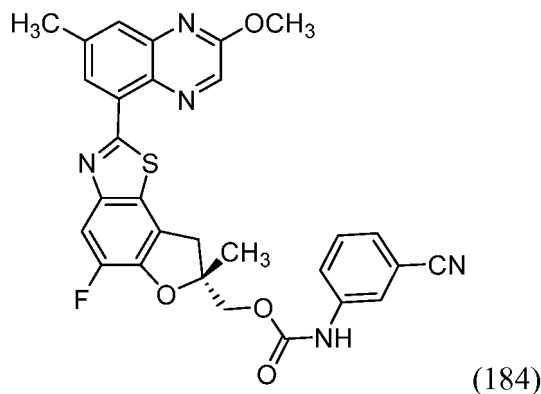
piridin-3-ilcarbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Se añadió el Intermedio 182A (10 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (1 ml) a una solución de piridin-3-amina (3,97 mg, 0,042 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,211 mmol) en diclorometano (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 183 (5,9 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 52,6 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,09 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,85 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (s a, 1H), 4,48-4,25 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,58-3,23 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,61 (s, 3H). CLEM: Método L, TR = 2,04 min, EM (IEN) m/z: 532,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 184

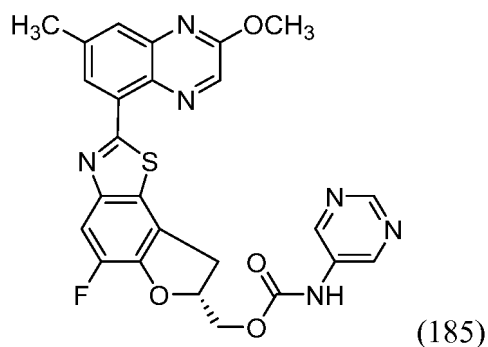
(3-cianofenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Se añadió el Intermedio 182A (10 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (1 ml) a una solución de 3-aminobenzonitrilo (4,99 mg, 0,042 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,211 mmol) en diclorometano (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 12 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 184 (9,6 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 82 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,11 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,95-7,79 (m, 3H), 7,69 (s a, 1H), 7,50-7,17 (m, 2H), 4,56-4,23 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,60-3,23 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,60 (s, 3H). CL-EM: Método L, TR = 2,63 min, EM (IEN) m/z: 556,20 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 185

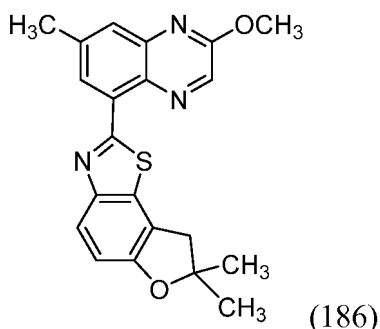
pirimidin-5-ilcarbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo



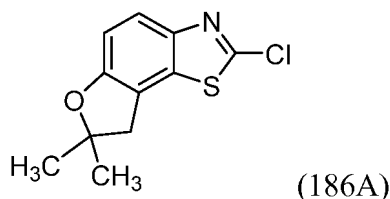
Se disolvió pirimidin-5-amina (9,84 mg, 0,104 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,039 ml, 0,487 mmol) y DIEA (0,032 ml, 0,183 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (28 mg, 0,061 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El material en bruto se disolvió en DMSO/THF (2:1, 6 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-70 % durante 30 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 185 (1,6 mg, rendimiento del 4,3 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (m, 3H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,90 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 5,45 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,57 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=12,2, 6,7 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,68 (dd, J=15,9, 9,8 Hz, 1H), 3,33 (d, J=12,2 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,14 min, EM (IEN) m/z: 519,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): > 86 %.

EJEMPLO 186

2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,7-dimetil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol



Intermedio 186A: 2-cloro-7,7-dimetil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol



A una solución del Intermedio 171B (51 mg, 0,213 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió PTSA (24,28 mg, 0,128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC indicó una finalización de la reacción. La mezcla en bruto se cargó directamente en una columna ISCO de 12 g para la purificación (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 100 % en hexano durante 15 min). La fracción deseada se recogió y se concentró para producir el Intermedio 186A (35 mg, 0,146 mmol, rendimiento del 68,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,71 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,11 (s, 2H), 1,55 (s, 6H). CL-EM: método C, TR = 2,17 min, EM (IEN) m/z: 240 (M+H)⁺.

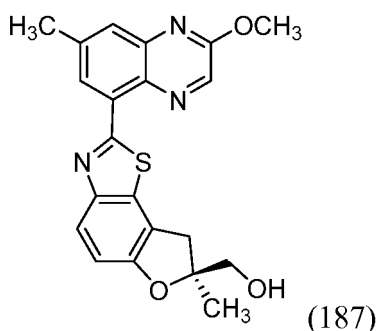
Ejemplo 186:

Al Intermedio 1-9 (24,56 mg, 0,113 mmol), Intermedio 186A (30 mg, 0,125 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ ((5,11 mg, 6,26 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (229 μl, 1,5 M, 0,344 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 45 min. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 40 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min,

después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa dos veces (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %, después Método D: B al 75-100 % durante 25 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 186 (5,8 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 12,28 %). RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,61 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,79-7,66 (m, 1H), 6,98 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,30-3,19 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). CL-EM: método L, TR = 2,72 min, EM (IEN) m/z : 378,15 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 187

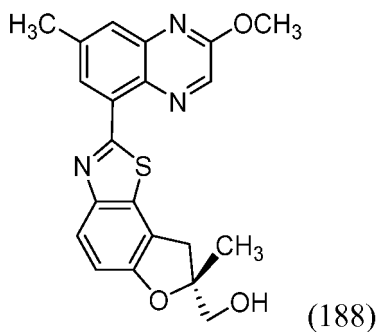
(S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Se separó el Ejemplo 171 (60 mg, 0,152 mmol) a través de SFC preparativa Berger (Chiralcel OJ, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, Fase móvil: MeOH al 20 %/CO₂ al 80 % Condiciones de flujo: 45 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C, Longitud de onda del detector: 220 nm, Detalles de Inyección: 3 ml/inyección de (~2,5 mg/ ml) en MeOH:ACN + THF al 5 %). Las fracciones del primer pico (TR = 11,2 min) se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 187 (22 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 34,8 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,61 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,83-3,68 (m, 2H), 3,49 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 3,13 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,99 (t, $J=6,6$ Hz, 1H), 1,55 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,39 min, EM (IEN) m/z : 394,0 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): 95 %.

EJEMPLO 188

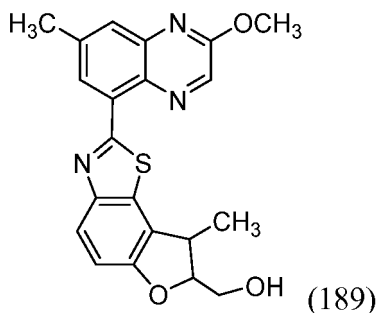
(R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



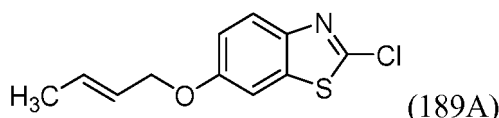
Se separó el Ejemplo 171 (60 mg, 0,152 mmol) a través de SFC preparativa Berger (Chiralcel OJ, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, Fase móvil: MeOH al 20 %/CO₂ al 80 % Condiciones de flujo: 45 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C, Longitud de onda del detector: 220 nm, Detalles de Inyección: 3 ml/inyección de (~2,5 mg/ ml) en MeOH:ACN + THF al 5 %). Las fracciones del segundo pico (TR = 17,2 min) se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 188 (30 mg, 0,072 mmol, rendimiento del 47,5 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,62 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,80-7,63 (m, 1H), 7,00 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,76 (dd, $J=13,1, 6,5$ Hz, 2H), 3,49 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 3,13 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,95 (t, $J=6,6$ Hz, 1H), 1,55 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,39 min, EM (IEN) m/z : 394,0 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): 95 %.

EJEMPLO 189

(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol

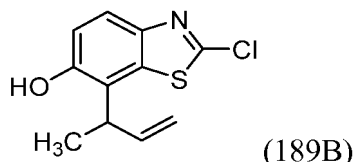


Intermedio 189A: (E)-6-(but-2-en-1-iloxy)-2-clorobenzo[d]tiazol



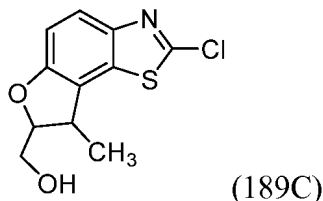
A una solución del Intermedio 144A (220 mg, 1,185 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron (E)-1-bromobut-2-eno (0,147 ml, 1,422 mmol) y carbonato de cesio (965 mg, 2,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, momento en el cual la CLEM y la TLC indicaron la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua (5 ml), se neutralizó con HCl 1,0 N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 70 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 189A (280 mg, 1,168 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,81 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=8,9, 2,5 Hz, 1H), 5,97-5,70 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 2H), 1,78 (dd, J=6,5, 1,2 Hz, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,25 min, EM (IEN) m/z: 240,0 (M+H)⁺.

Intermedio 189B: 7-(but-3-en-2-il)-2-clorobenzo[d]tiazol-6-ol



Una solución del Intermedio 189A (60 mg, 0,250 mmol) en N,N-dietil anilina (0,5 ml) se calentó a 240 °C en un reactor de microondas durante 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 3,0 N (3X10 ml), salmuera (2X). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 50 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 189B (60 mg, 0,250 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,68 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,21 (ddd, J=17,1, 10,9, 4,6 Hz, 1H), 5,37 (d, J=2,2 Hz, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 3,95 (ddt, J=7,0, 4,6, 2,2 Hz, 1H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,17 min, EM (IEN) m/z: 240,0 (M+H)⁺.

Intermedio 189C: (2-cloro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metanol



A una solución del Intermedio 189B (60 mg, 0,250 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió mCPBA (84 mg, 0,375 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió PTSA (9,52 mg, 0,050 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y Na₂S₂O₃ al 8 %, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida

(cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 60 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 189C (45 mg, 0,176 mmol, rendimiento del 70,3 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: método C, TR = 1,87 min, EM (IEN) m/z : 256,0 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 189:

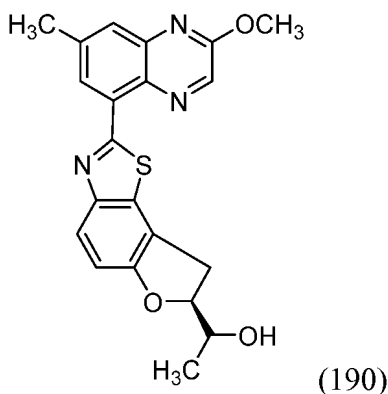
Al Intermedio 1-9 (34,5 mg, 0,158 mmol), Intermedio 189C (45 mg, 0,176 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,19 mg, 8,80 μmol) se les añadieron tolueno (1,2 ml) y EtOH (0,4 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,323 ml, 1,5 M, 0,484 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 45 min. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 40 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa (Método A: B al 30-100 % durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 189 (12 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 16,46 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,59 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,06 (dd, J=8,7, 4,5 Hz, 1H), 5,08-4,99 (m, 0,5H), 4,61 (td, J=6,6, 3,1 Hz, 0,5H), 4,14 (s, 3H), 4,08-3,62 (m, 3H), 2,65 (s, 4H), 1,59 (d, J=6,8 Hz, 1,5H), 1,47 (d, J=7,3 Hz, 1,5 H). CL-EM: método B, TR = 4,22 min, EM (IEN) m/z : 394,0 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): 98 %.

20

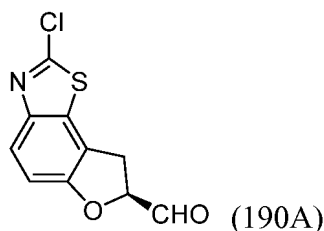
EJEMPLO 190

(S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) etanol

25



Intermedio 190A: (S)-2-cloro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-carbaldehído



30

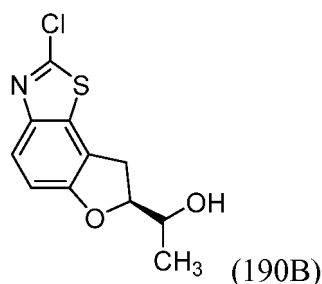
Una solución de cloruro de oxalilo (0,206 ml, 2,358 mmol) en diclorometano (4,0 ml) a -78 °C se trató gota a gota con DMSO (0,335 ml, 4,72 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y se agitó durante 15 min. Una solución del Intermedio 149A (285 mg, 1,179 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 45 min. Se añadió gota a gota TEA (0,986 ml, 7,08 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,0 h antes de dejarse calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se inactivó mediante la adición de agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 1,0 N, bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el Intermedio 190A (300 mg, 100 %). El producto en bruto se secó durante una noche a alto vacío y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,90 (d, J=0,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,25 (ddd, J=10,9, 5,9, 0,8 Hz, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,67 min, EM (IEN) m/z : 257,95 y 259,95 (M+H)⁺.

35

40

Intermedio 190B: (S)-2-cloro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)etanol

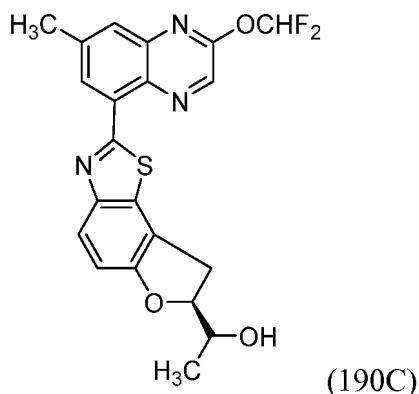
45



A una solución del Intermedio 190A (300 mg, 1,164 mmol) en THF (6 ml) a -10 °C se le añadió bromuro de metil magnesio (3,0 M en éter dietílico, 1,164 ml, 3,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó entre -10 °C y 0 °C durante 40 min, y después a temperatura ambiente durante 1,0 h. La reacción se interrumpió a 0 °C con HCl 1,0 M (2,0 ml), se diluyó con EtOAc/salmuera. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la capa orgánica se lavó con carbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 50 % en hexano durante 18 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 190B (90 mg, 0,352 mmol, rendimiento del 30,2 %) como una mezcla de diaestereoisómeros. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,64-7,57 (m, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 4,82-4,65 (m, 1H), 4,17-3,80 (m, 1H), 3,33-3,19 (m, 1H), 3,16-2,98 (m, 1H), 1,27 y 1,16 (d, J = 6,33 Hz, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,77 min, EM (IEN) m/z: 255,95 y 258,00 (M+H)⁺.

Intermedio 190C:

s(S)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)etanol



Una solución de I-1 (113 mg, 0,446 mmol) y del Intermedio 190B (120 mg, 0,469 mmol) en tolueno/EtOH (3:1) (4 ml) se añadió a un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,16 mg, 0,023 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con argón durante 1 min. A esto se le añadió Na₂CO₃ 1,5 M (0,688 ml, 1,032 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 45 min. La HPLC indicó una finalización de reacción. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y el tolueno/EtOH se retiró al vacío. El producto en bruto se trató con MeOH, se sonicó. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, MeOH y se secó al vacío para producir el Intermedio 190C (115 mg, 0,268 mmol, rendimiento del 57,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,98 min, EM (IEN) m/z: 430,05 (M+H)⁺.

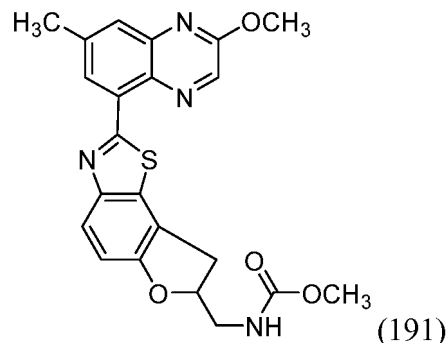
Ejemplo 190:

Al Intermedio 190C (115 mg, 0,268 mmol) disuelto en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió metóxido sódico 4,0 M en MeOH (0,268 ml, 1,071 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2,5 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se trituró con MeOH. El precipitado se recogió por filtración, se aclaró abundantemente con MeOH, se lavó con tolueno/THF (1:1, 20 ml) y se secó a alto vacío para dar el producto en bruto (105 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Se disolvieron 15 mg en DMSO y se purificaron mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 190 (5,3 mg). La RMN ¹H indicó una mezcla de diaestereoisómeros en una proporción de 1:5. El isómero principal: RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,61 (s, 1H), 8,57-8,53 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 4,95-4,76 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,37-3,17 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,36-1,28 (m, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 0,98 min, EM (IEN) m/z: 394,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 191

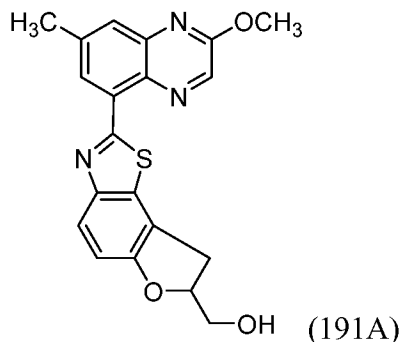
((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de metilo

5



Intermedio 191A:

10 (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



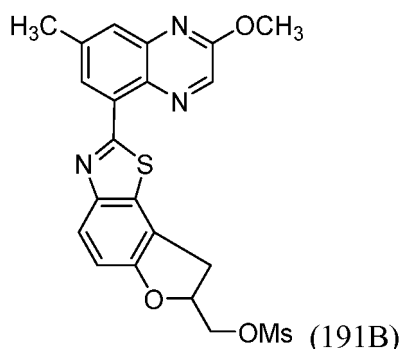
15 A una solución del Intermedio 1-9 (273 mg, 1,250 mmol) y el Intermedio 144D (318 mg, 1,316 mmol) en tolueno (7,5 ml) y EtOH (2,5 ml) se le añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (47,3 mg, 0,058 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con argón durante 1 min. A esto se le añadió carbonato sódico (1,754 ml, 1,5 M, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 45 min, momento en el cual la HPLC indicó una finalización de reacción. Se retiró el tolueno insuflando una corriente de nitrógeno durante la noche. El producto en bruto se trató con MeOH húmedo/agua (aprox. 15 ml, 4:1), se sonicó. El precipitado se recogió por

20 filtración, se lavó con agua y MeOH hasta que no hubo color en el lavado con MeOH. El precipitado se secó al aire primero, después a alto vacío para dar un sólido de color verde oscuro. El sólido de color verde oscuro se disolvió en THF (60 ml), se trató con 450 mg de resina SilaMetS Tiol (de Silicicle, R51030B, 1,28 mmol/g) a 55 °C durante 3,0 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se filtró a través de un cartucho de 12 g de gel de sílice, se aclaró abundantemente con 100 ml de THF/EtOAc (1:1). El filtrado se concentró para dar el Intermedio 191A (350 mg,

25 0,922 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,21-5,06 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,84 (dt, J=12,0, 6,1 Hz, 1H), 3,48 (dd, J=15,4, 9,7 Hz, 1H), 3,26 (dd, J=15,2, 7,3 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,96 (t, J=6,4 Hz, 1H). CL-EM: Método C; TR = 2,33 min, EM (IEN) m/z: 380,0 (M+H)⁺.

30 Intermedio 191B:

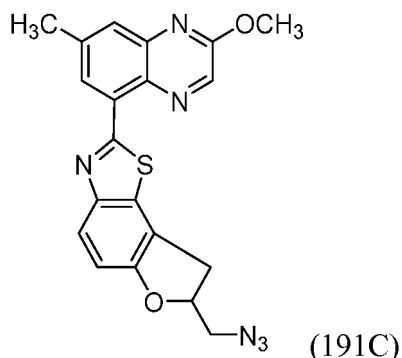
metanosulfonato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



5 A una suspensión del Intermedio 191A (90 mg, 0,237 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,028 ml, 0,356 mmol), seguido de trietilamina (0,165 ml, 1,186 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante HCl 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta el Intermedio 191B (109 mg, 0,238 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,64 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,33-5,21 (m, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,60 (dd, J=15,6, 9,7 Hz, 1H), 3,31 (dd, J=15,7, 6,9 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). CL-EM: Método C;. TR = 2,31 min, EM (IEN) m/z: 458,0 (M+H)⁺.

Intermedio 191C:

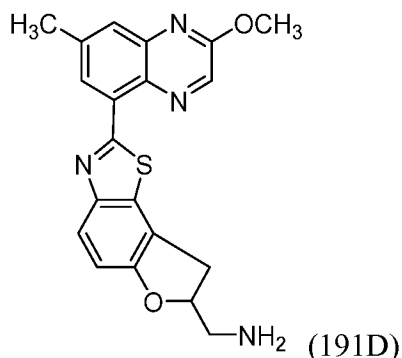
15 7-(azidometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol



20 A una suspensión del Intermedio 191B (109 mg, 0,238 mmol) en DMF (2 ml) y THF (2 ml) se le añadió azida sódica (31,0 mg, 0,476 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 6 horas, momento en el cual la TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró hasta el Intermedio 191C (96 mg, 0,237 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. La muestra se usó para la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,63 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,30-5,12 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,67-3,52 (m, 3H), 3,25 (dd, J=15,5, 6,7 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H). CL-EM: Método C;. TR = 2,57 min, EM (IEN) m/z: 405,0 (M+H)⁺.

Intermedio 191D:

30 (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanamina



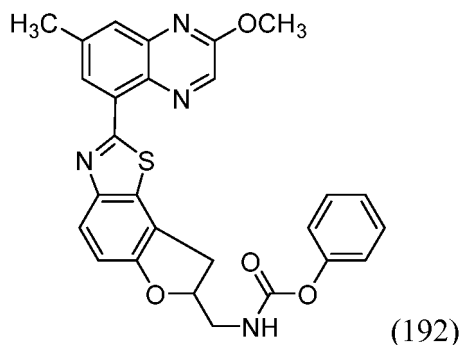
A una solución del Intermedio 191C (96 mg, 0,237 mmol) en THF/agua (9/1,2 ml) se le añadió trifetilfosfina (187 mg, 0,712 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa (Método A: B al 0-100 % durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga to Intermedio 191D (44 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 35,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,58 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,34-5,16 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,68 (dd, J=15,8, 9,7 Hz, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,66 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,0 min, EM (IEN) m/z: 397,0 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): 94 %.

Ejemplo 191:

A una solución del Intermedio 191D (9,2 mg, 0,019 mmol) y piridina (0,023 ml, 0,280 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (5,30 mg, 0,056 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: B al 45-90 % durante 20 minutos, después una parada de 10 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 191 (5,4 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 66,2 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,04 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,04 (s a, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,50 (d, J=16,2 Hz, 2H), 3,36-3,11 (m, 2H), 2,63 (s, 3H). CLEM: método L, TR = 2,23 min, EM (IEN) m/z: 437,23 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 192

((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobencofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de fenilo

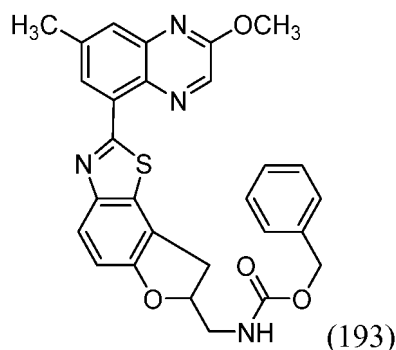


A una solución del Intermedio 191D (11,0 mg, 0,022 mmol) y piridina (0,027 ml, 0,335 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (10,49 mg, 0,067 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: B al 45-100 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para proporcionar Ejemplo 192 (5,5 mg, 10,48 μmol, rendimiento del 46,9 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,91 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,37 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,08 (d, J=4,0 Hz, 3H), 5,12 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,66-3,39 (m, 2H), 3,35-3,16 (m, 2H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,50 min,

EM (IEN) m/z: 499,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 193

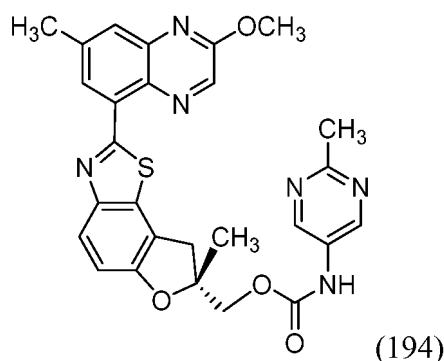
5 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de bencilo



10 A una solución del Intermedio 191D (9,2 mg, 0,019 mmol) y piridina (0,023 ml, 0,280 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (9,56 mg, 0,056 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: B al 45-100 % durante 13 minutos, después una parada de 6 minutos a B al 100 %). Las fracciones que
15 contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 193 (4,1 mg, 7,52 μmol, rendimiento del 40,2 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (s a, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,33 (s a, 5H), 7,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,04 (s a, 3H), 4,08 (s, 3H), 3,80-2,85 (m, 4H), 2,63 (s a, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,56 min, EM (IEN) m/z: 513,35 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 94 %.

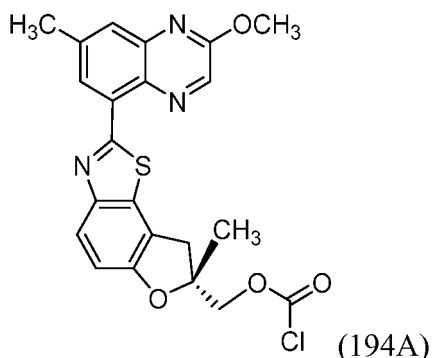
EJEMPLO 194

25 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo



Intermedio 194A:

30 cloroformiato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



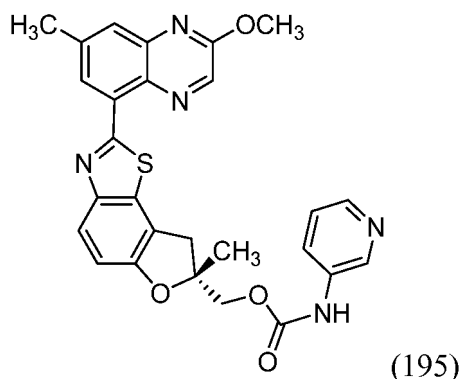
A la solución del Ejemplo 188 (30 mg, 0,076 mmol) en THF (2 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,215 ml, 0,305 mmol), seguido de DIEA (0,080 ml, 0,457 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la CLEM (inactivada con MeOH) indicó una finalización de la reacción. El disolvente y el exceso de fosgeno se retiraron completamente al vacío para dar el Intermedio 194A, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: método C, TR = 2,61 min, EM (IEN) m/z: 456,0 (M+H)⁺ (carbamato de metilo).

Ejemplo 194:

Al Intermedio 194A (10 mg, 0,022 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadieron una solución de 2-metilpirimidin-5-amina (4,79 mg, 0,044 mmol) y piridina (0,018 ml, 0,219 mmol) en diclorometano (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 194 (4,0 mg, 7,57 μmol, rendimiento del 34,5 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s a, 1H), 8,73 (s a, 3H), 8,57 (s a, 1H), 7,90 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,04 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,48-4,27 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,56-3,15 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). CL-EM: Método L, B del 0 al 100 %. TR = 2,20 min, EM (IEN) m/z: 529,35 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 195

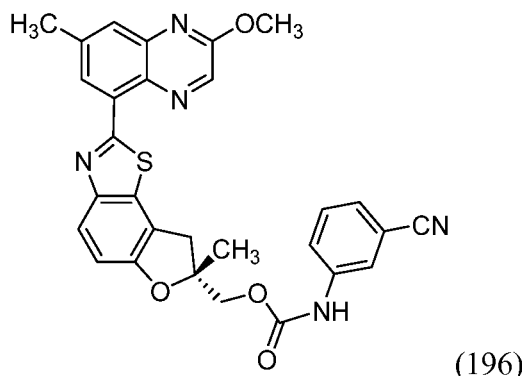
piridin-3-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo



Al Intermedio 194A (10 mg, 0,022 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió a una solución de piridin-3-amina (4,13 mg, 0,044 mmol) y piridina (0,018 ml, 0,219 mmol) en diclorometano (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 195 (4,4 mg, 8,57 μmol, rendimiento del 39,1 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,23 (s a, 1H), 7,91 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,81 (s a, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,05 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,45-4,27 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,55-2,95 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,56 (s a, 3H). CL-EM: Método L, B del 0 al 100 %. TR = 2,01 min, EM (IEN) m/z: 514,05 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 196

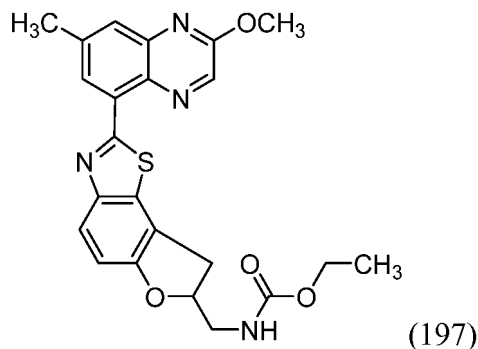
(3-cianofenil)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo



Al Intermedio 194A (10 mg, 0,022 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió a una solución de 3-aminobenzonitrilo (5,18 mg, 0,044 mmol) y piridina (0,018 ml, 0,219 mmol) en diclorometano (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 196 (7,2 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 61,1 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,11 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,58 (s a, 1H), 7,91 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,43-4,30 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,51-3,21 (m, 1H), 2,63 (s a, 3H), 1,56 (s a, 3H). CL-EM: Método L, B del 0 al 100 %. TR = 2,60 min, EM (IEN) m/z: 538,20 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 197

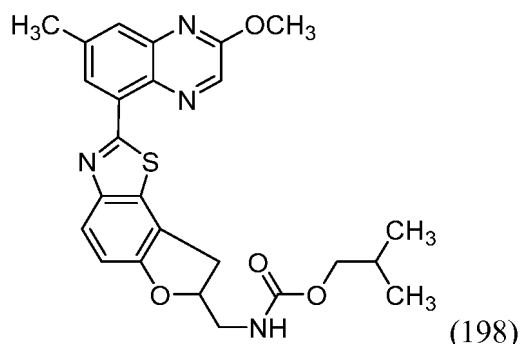
((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de etilo



A una solución del Intermedio 191D (6,0 mg, 0,012 mmol) y piridina (0,015 ml, 0,183 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió cloroformiato de etilo (3,97 mg, 0,037 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: B al 50-100 % durante 20 minutos, después una parada de 10 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 197 (3,7 mg, 8,21 μmol, rendimiento del 67,4 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s a, 1H), 8,57 (s a, 1H), 7,89 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,07 (s a, 3H), 4,00 (d, J=6,1 Hz, 2H), 3,63-3,44 (m, 2H), 3,37-3,10 (m, 2H), 2,62 (s a, 3H), 1,15 (s a, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,41 min, EM (IEN) m/z: 451,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 198

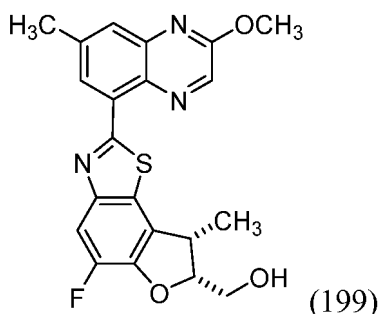
((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de isobutilo



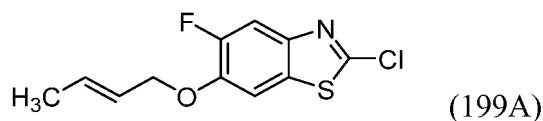
A una solución del Intermedio 191D (6,0 mg, 0,012 mmol) y piridina (0,015 ml, 0,183 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de isobutilo (4,99 mg, 0,037 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 20 minutos, después una parada de 10 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 198 (3,6 mg, 7,52 μ mol, rendimiento del 61,7 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 7,89 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,04 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,04 (s a, 1H), 4,08 (s a, 3H), 3,75 (s a, 2H), 3,56-2,93 (m, 4H), 2,63 (s a, 3H), 1,81 (s a, 1H), 0,85 (s a, 6H). CL-EM: método L, TR = 2,58 min, EM (IEN) m/z: 479,05 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 199

cis-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol

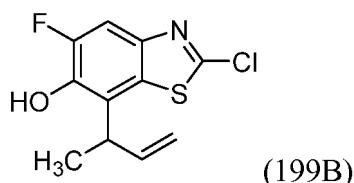


Intermedio 199A: (E)-6-(but-2-en-1-iloxi)-2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol



A una solución de 2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-ol (5 g, 24,56 mmol) en DMF (60 ml) se le añadieron (E)-1-bromobut-2-eno (3,57 ml, 29,5 mmol), carbonato de cesio (20,00 g, 61,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el cual la CLEM y la TLC indicaron la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua (100 ml), se neutralizó con HCl 1,0 N (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para producir el Intermedio 199A (6,1 g, 23,67 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,66 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 5,98-5,86 (m, 1H), 5,81-5,69 (m, 1H), 4,58 (d, $J=6,2$ Hz, 2H), 1,78 (dd, $J=6,4$, 1,1 Hz, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ -132,83 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,24 min, EM (IEN) m/z: 258,0 (M+H) $^+$.

Intermedio 199B: 7-(but-3-en-2-il)-2-cloro-5-fluorobenzo[d]tiazol-6-ol



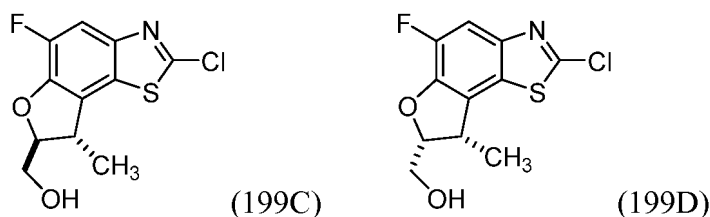
Una solución del Intermedio 199A (4,8 g, 18,63 mmol) en N,N-dietil anilina (70 ml) se calentó a 190 °C (baño de aceite) en argón durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 3,0 N (3X200 ml), salmuera (2X). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para producir el Intermedio 199B (4,65 g, 18,04 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,57 (d, J=10,1 Hz, 1H), 6,12 (ddd, J=17,1, 10,6, 5,2 Hz, 1H), 5,53 (d, J=5,9 Hz, 1H), 5,30 (t, J=1,8 Hz, 1H), 5,26 (dt, J=9,8, 1,4 Hz, 1H), 4,31-3,94 (m, 1H), 1,46 (d, J=7,3 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -138,88 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,20 min, EM (IEN) m/z: 257,9 (M+H)⁺.

Intermedio 199C:

trans-2-cloro-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol e

Intermedio 199D:

cis-2-cloro-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



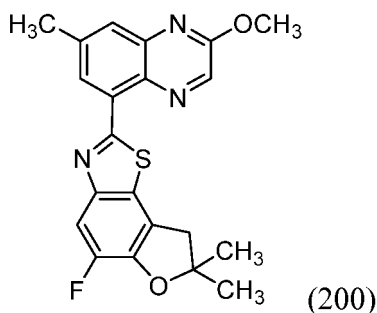
A una solución del Intermedio 199B (400 mg, 1,552 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió mCPBA (696 mg, 3,10 mmol), seguido de PTSA (59,0 mg, 0,310 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y Na₂S₂O₃ al 8 %, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 70 % en hexano durante 30 min usando un cartucho de 120 g de gel de sílice). Se obtuvieron dos fracciones. La 1^a fracción, se obtuvo el Intermedio 199 C (140 mg, 0,511 mmol, rendimiento del 33,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,56 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,67 (ddd, J=7,9, 4,8, 3,1 Hz, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,87 (dd, J=12,4, 5,0 Hz, 1H), 3,69 (quint., J=7,2 Hz, 1H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -138,04 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 1,94 min, EM (IEN) m/z: 273,9 (M+H)⁺. La segunda fracción, se obtuvo el Intermedio 199D (150 mg, 0,548 mmol, rendimiento del 35,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,55 (d, J=10,6 Hz, 1H), 5,08 (ddd, J=9,0, 6,8, 4,2 Hz, 1H), 4,07-3,92 (m, 2H), 3,90-3,76 (m, 1H), 1,38 (d, J=7,3 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -137,85 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 1,94 min, EM (IEN) m/z: 273,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 199:

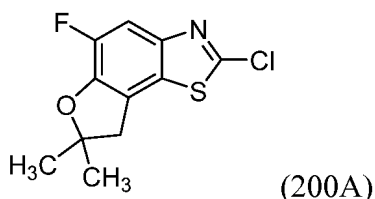
Al Intermedio 1-9 (17,92 mg, 0,082 mmol), intermedio 199D (25 mg, 0,091 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,73 mg, 4,57 μmol) se les añadieron tolueno (0,6 ml) y EtOH (0,2 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,167 ml, 1,5M, 0,251 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 40 min. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 40 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 20 minutos, después una parada de 8 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 199 (6,7 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 19,81 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 7,83 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,80 (s a, 1H), 5,06 (s a, 1H), 5,01 (d, J=4,9 Hz, 1H), 4,07 (s a, 3H), 3,93 (t, J=6,9 Hz, 1H), 2,61 (s a, 3H), 1,35 (d, J=6,1 Hz, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,30 min, EM (IEN) m/z: 412,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 200

5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,7-dimetil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol



Intermedio 200A: 2-cloro-5-fluoro-7,7-dimetil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol



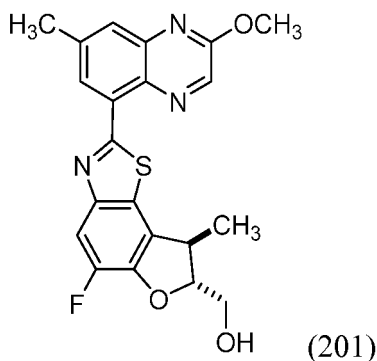
A una solución del Intermedio 167B (20 mg, 0,078 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió TFA (0,598 ml, 7,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y bicarbonato sódico saturado, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 100 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). la fracción deseada se recogió y se concentró al Intermedio 200A (15 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 75,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,54 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,16 (d, J=0,7 Hz, 2H), 1,60 (s, 6H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -138,29 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,22 min, EM (IEN) m/z: 258,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 200:

Al Intermedio 1-9 (11,42 mg, 0,052 mmol), Intermedio 200A (15 mg, 0,058 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,377 mg, 2,91 μmol) se les añadieron tolueno (0,3 ml) y EtOH (0,1 ml). La mezcla se sonizó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,107 ml, 1,5M, 0,160 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 45 min. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 12 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 200 (3,8 mg, 9,61 μmol, rendimiento del 18,34 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 7,96-7,67 (m, 2H), 4,08 (s a, 3H), 3,32 (d, J=4,6 Hz, 2H), 2,63 (s a, 3H), 1,56 (s a, 6H). CL-EM: método L, TR = 2,81 min, EM (IEN) m/z: 396,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 201

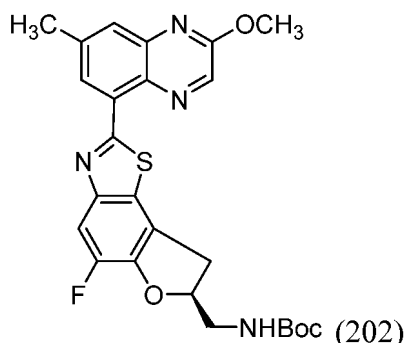
trans-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Al Intermedio 1-9 (21,51 mg, 0,099 mmol), 199C (30 mg, 0,110 mmol) y al aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (4,48 mg, 5,48 μmol) se les añadieron tolueno (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,201 ml, 1,5M, 0,301 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 40 min. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 40 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 201 (2,6 mg, 6,32 μmol , rendimiento del 6,41 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 7,87 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,64 (s a, 1H), 4,08 (s a, 4H), 3,78 (s a, 1H), 3,33 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 2,63 (s a, 4H), 1,50 (d, $J=5,8$ Hz, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,13 min, EM (IEN) m/z: 412,30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

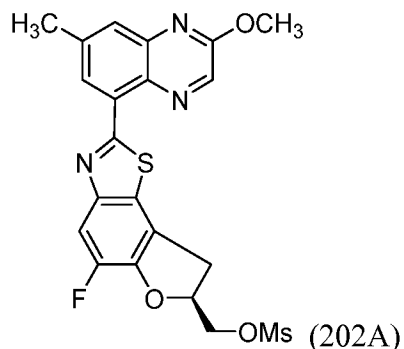
EJEMPLO 202

((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-*terc*-butilo



Intermedio 202A:

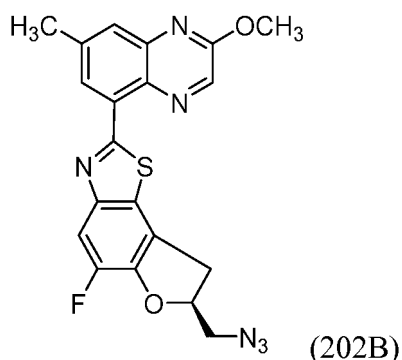
metanosulfonato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



A una suspensión del Intermedio 151B (75 mg, 0,189 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,022 ml, 0,283 mmol), seguido de trietilamina (0,132 ml, 0,944 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante HCl 1 N y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró hasta el Intermedio 202A (90 mg, 0,189 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,77 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 5,41-5,32 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,64 (dd, $J=15,8, 9,7$ Hz, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -138,92 (s, 1F). CL-EM: Método C; TR = 2,34 min, EM (IEN) m/z: 476,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 202B:

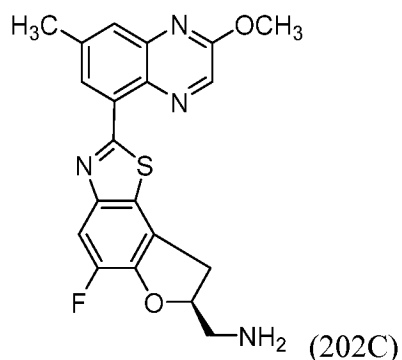
(S)-7-(azidometil)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol



A una suspensión del Intermedio 202A (90 mg, 0,189 mmol) en DMF (2 ml) y THF (2 ml) se le añadió azida sódica (24,61 mg, 0,379 mmol). La mezcla se calentó hasta 75 °C durante 8 horas, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró hasta el Intermedio 202B (80 mg, 0,189 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. La muestra se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: Método C; TR = 2,57 min, EM (IEN) m/z: 423,0 (M+H)⁺.

Intermedio 202C:

(S)-2-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanamina



A una solución del Intermedio 202B (140 mg, 0,332 mmol) en THF/agua (9/1) (3 ml) se le añadió PPh₃ (174 mg, 0,664 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método A: B al 20-100 % durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga to Intermedio 202C (55 mg, 0,102 mmol, rendimiento del 30,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,59 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J=11,2 Hz, 1H), 5,50-5,22 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,73 (dd, J=16,0, 9,8 Hz, 1H), 3,52-3,35 (m, 3H), 2,65 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, METANOL-d₄) δ -77,03 (s, 3F), -140,24 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,06 min, EM (IEN) m/z: 397,0 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): 95 %.

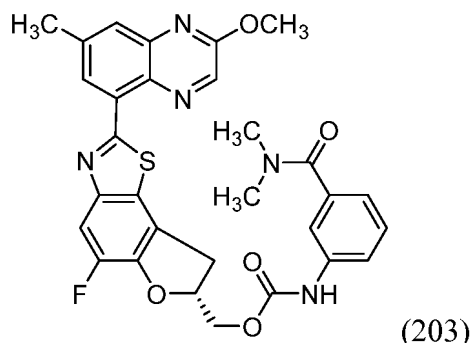
Ejemplo 202:

A una solución del Intermedio 202B (127 mg, 0,3 mmol) en THF/agua (9/1) (2 ml) se le añadió PPh₃ (236 mg, 0,900 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La muestra en bruto se disolvió en DCM (2 ml), después se añadieron piridina (0,121 ml, 1,500 mmol) y BOC-anhídrido (0,225 ml, 0,450 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y bicarbonato sódico saturado, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 70 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y se purificaron adicionalmente mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 202 (40 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 26,9 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-

δ 8,68 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 7,88-7,73 (m, 2H), 7,15 (s a, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,05 (s a, 3H), 3,49 (s a, 2H), 3,32 (s a, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,60 (s a, 3H), 1,36 (s a, 9H). CL-EM: método L, TR = 2,68 min, EM (IEN) m/z: 397,0 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 203

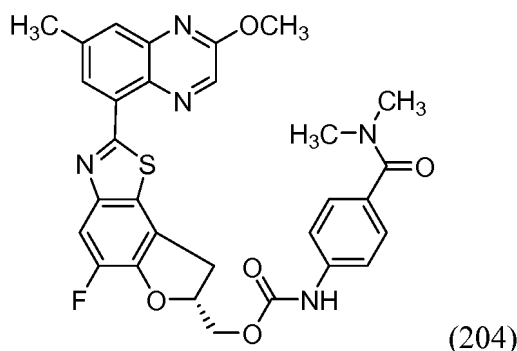
(3-(dimetilcarbamoyl)fenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Se disolvió 3-amino-N,N-dimetilbenzamida (16,07 mg, 0,098 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,021 ml, 0,261 mmol) y DIEA (0,017 ml, 0,098 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (15 mg, 0,033 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO/THF (2:1, 6 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 50-95 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 203 (9,8 mg, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,51 (s a, 2H), 7,33 (s a, 1H), 7,01 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,46-5,38 (m, 1H), 4,52 (dd, J=12,2, 2,7 Hz, 1H), 4,40 (dd, J=12,4, 6,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,97 (s a, 3H), 2,88 (s a, 3H), 2,55 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,32 min, EM (IEN) m/z: 588,25 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 97 %.

EJEMPLO 204

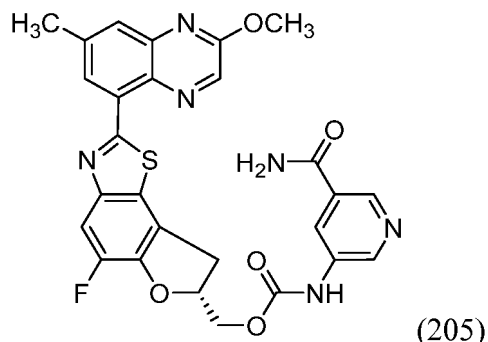
(4-(dimetilcarbamoyl)fenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Se disolvió 4-amino-N,N-dimetilbenzamida (16,07 mg, 0,098 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,021 ml, 0,261 mmol) y DIEA (0,017 ml, 0,098 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (15 mg, 0,033 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO/THF (2:1, 6 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-90 % durante 10 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 204 (11,8 mg, rendimiento del 62 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (s a, 2H), 7,33 (s a, 2H), 5,46-5,37 (m, 1H), 4,53 (dd, J=12,4, 2,6 Hz, 1H), 4,40 (dd, J=12,2, 7,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,33 (dd, J=15,9, 7,6 Hz, 1H), 2,92 (s a, 6H), 2,61 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,36 min, EM (IEN) m/z: 588,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 205

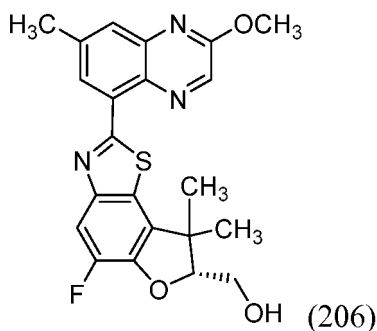
(5-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



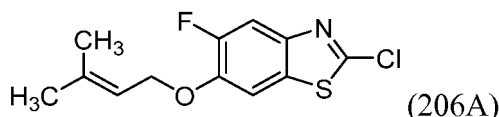
Se disolvió 5-aminonicotinamida (13,42 mg, 0,098 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,021 ml, 0,261 mmol) y DIEA (0,017 ml, 0,098 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (15 mg, 0,033 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO/THF (2:1, 6 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-80 % durante 16 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 205 (7,1 mg, rendimiento del 38 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,13 (s a, 1H), 8,69-8,64 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,80 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 5,41-5,32 (m, 1H), 4,49 (dd, J=12,4, 2,6 Hz, 1H), 4,37 (dd, J=12,5, 7,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,33-3,20 (m, 1H), 2,48 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,08 min, EM (IEN) m/z: 561,30(M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 206

(R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8,8-dimetil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol

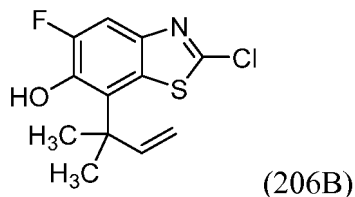


Intermedio 206A: 2-cloro-5-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-ol



A una solución de 2-cloro-5-fluorobenzo[*d*]tiazol-6-ol (204 mg, 0,902 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron 1-bromo-3-metilbut-2-eno (0,123 ml, 1,082 mmol), carbonato de cesio (734 mg, 2,254 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el cual la CLEM y la TLC indicaron la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua (5 ml), se neutralizó con HCl 1,0 N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (X3). La capa orgánica se lavó con salmuera (2X), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 70 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 206A (245 mg, 0,902 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,65 (d, J=11,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J=7,7 Hz, 1H), 5,56-5,50 (m, 1H), 4,64 (d, J=6,6 Hz, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,77 (s, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -132,81 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,24 min, EM (IEN) m/z: 258,0 (M+H)⁺.

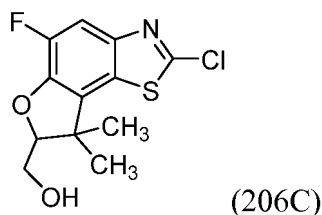
Intermedio 206B: 2-cloro-5-fluoro-7-(2-metilbut-3-en-2-il)benzo[d]tiazol-6-ol



- 5 A una solución del Intermedio 206A (55 mg, 0,202 mmol) en N,N-dietil anilina (0,5 ml) se le añadió hexametildisilazano (0,424 ml, 2,024 mmol). La mezcla se calentó a 250 °C en un reactor de microondas durante 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 3,0 N (3X10 ml), salmuera (2X). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 50 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice).
- 10 Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 206B (50 mg, 0,184 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,59 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,37 (dd, J=17,6, 10,6 Hz, 1H), 5,79 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,44-5,27 (m, 2H), 1,66 (s, 6H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -137,85 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,29 min, EM (IEN) m/z: 272,0 (M+H)⁺.

15 Intermedio 206C:

(2-cloro-5-fluoro-8,8-dimetil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol

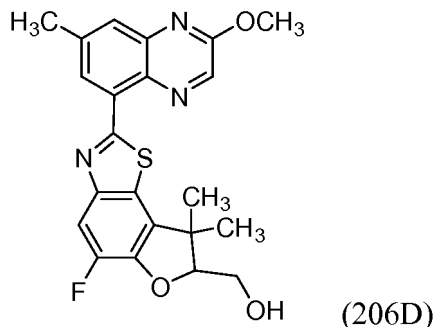


- 20 A una solución del Intermedio 206B (50 mg, 0,184 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió mCPBA (59,4 mg, 0,265 mmol), seguido de PTSA (6,72 mg, 0,035 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y Na₂S₂O₃ al 8 %, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 100 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 206C (30 mg, 0,104 mmol, rendimiento del 59,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,56 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,64 (dd, J=7,5, 3,7 Hz, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,34 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -137,84 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,04 min, EM (IEN) m/z: 288,0 (M+H)⁺.
- 30

Intermedio 206D:

(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8,8-dimetil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol

35

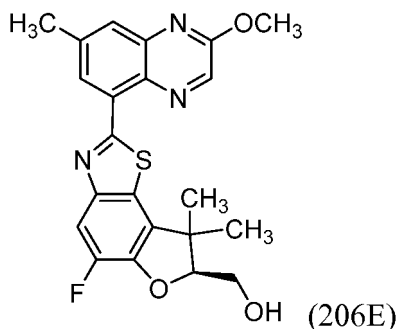


- 40 Al Intermedio 1-9 (20,46 mg, 0,094 mmol), Intermedio 206C (30 mg, 0,104 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,26 mg, 5,21 μmol) se les añadieron tolueno (0,6 ml) y EtOH (0,2 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,191 ml, 1,5M, 0,287 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 10 horas. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 40 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de

20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron hasta el Intermedio 206D (35 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 88 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,77 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J=7,8$, 3,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,67 (s, 4H), 1,45 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -139,05 (s, 1F). CL-EM: método L, TR = 2,47 min, EM (IEN) m/z: 426,0 (M+H) $^+$.

Intermedio 206E:

(S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8,8-dimetil-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-7-il)metanol



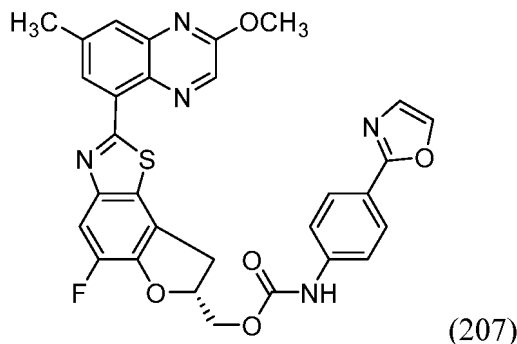
Se separó el Intermedio 206D (30 mg, 0,071 mmol) a través de SFC PIC Solution (Columna: Chiralcel AD-H, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, Fase móvil: MeOH al 30 %/CO₂ al 70 %, Condiciones de flujo: 45 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C, Longitud de onda del detector: 220 nm, Detalles de Inyección: 0,4 ml de 3,6 mg/ml en MeOH/ACN 2:3). Las fracciones del primer pico (TR = 9,0 min) se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para producir el Intermedio 206E (5 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 15,83 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J=7,8$, 3,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,12-4,02 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,99 (dd, $J=8,3$, 4,3 Hz, 1H), 1,67 (s, 4H), 1,46 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -139,06 (s a, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,44 min, EM (IEN) m/z: 426,0 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): 95 %.

Ejemplo 206:

Se separó el Intermedio 206D (30 mg, 0,071 mmol) a través de SFC PIC Solution (Columna: Chiralcel AD-H, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, Fase móvil: MeOH al 30 %/CO₂ al 70 %, Condiciones de flujo: 45 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C, Longitud de onda del detector: 220 nm, Detalles de Inyección: 0,4 ml de 3,6 mg/ml en MeOH/ACN 2:3). Las fracciones del segundo pico (TR = 11,0 min) se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 206 (6 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 18,00 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J=7,7$, 3,5 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,11-4,03 (m, 1H), 3,97 (d, $J=12,1$ Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,06 (s a, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,46 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -139,06 (s a, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,46 min, EM (IEN) m/z: 426,0 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): 90 %.

EJEMPLO 207

(4-(oxazol-2-il)fenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo

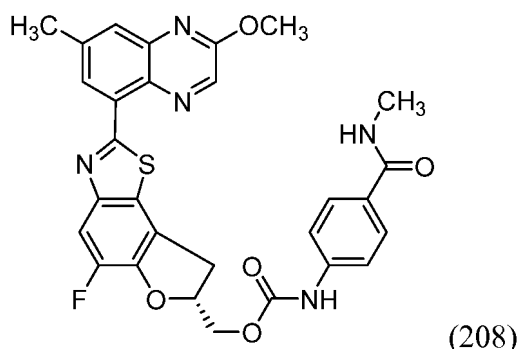


Se disolvió 4-(oxazol-2-il)anilina (15,67 mg, 0,098 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,021 ml, 0,261 mmol) y DIEA (0,017 ml, 0,098 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (15 mg, 0,033 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N

(0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO/THF (2:1, 6 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 55-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 207 (7,5 mg, rendimiento del 39 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,81 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 5,48-5,40 (m, 1H), 4,55 (dd, J=12,4, 2,6 Hz, 1H), 4,42 (dd, J=12,4, 6,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,66 (dd, J=15,9, 9,8 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,54 min, EM (IEN) m/z: 584,25 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

10 EJEMPLO 208

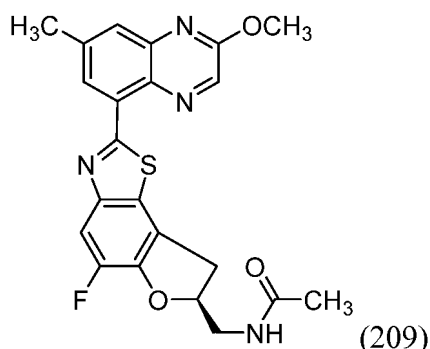
(4-(metilcarbamoil)fenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Se disolvió 4-amino-N-metilbenzamida (14,70 mg, 0,098 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,021 ml, 0,261 mmol) y DIEA (0,017 ml, 0,098 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 145F (15 mg, 0,033 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO/THF (2:1, 6 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 55-100 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 208 (3,7 mg, rendimiento del 19 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,47-5,39 (m, 1H), 4,54 (dd, J=12,5, 2,7 Hz, 1H), 4,41 (dd, J=12,2, 7,0 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,67 (dd, J=15,9, 9,8 Hz, 1H), 2,76 (d, J=4,3 Hz, 3H), 2,64 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,28 min, EM (IEN) m/z: 574,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

30 EJEMPLO 209

(S)-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metil)acetamida



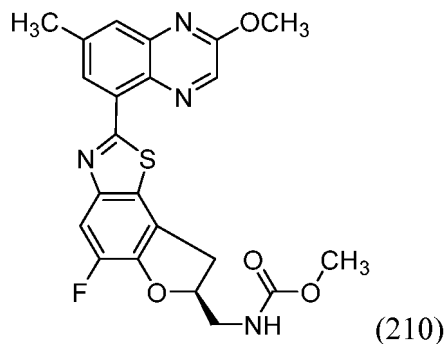
A una solución del Intermedio 202C (7 mg, 0,014 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,206 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloruro de acetilo (3,23 mg, 0,041 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 40-80 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 209 (1,7 mg, 3,88 μmol, rendimiento del 28,3 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,24 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,63-3,44 (m, 2H), 3,38-3,20 (m,

2H), 2,63 (s, 4H), 1,84 (s, 3H). CL-EM: método C, TR = 2,34 min, EM (IEN) m/z: 439,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 210

5

((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-metilo

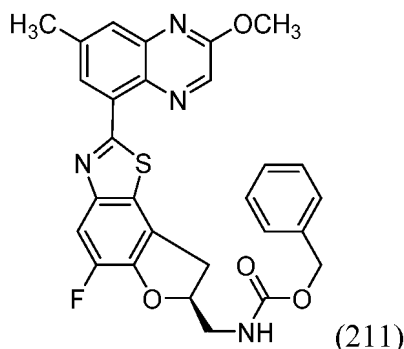


- 10 A una solución del Intermedio 202C (7 mg, 0,014 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,206 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (3,89 mg, 0,041 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D:
- 15 Gradiente: B al 45-95 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 210 (3,7 mg, 8,14 μmol, rendimiento del 59,4 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (s a, 1H), 5,22-5,05 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,62-3,51 (m, 3H), 3,42-3,20 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,33 min, EM (IEN) m/z: 455,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica
- 20 (método B): 100 %.

EJEMPLO 211

25

((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-bencilo

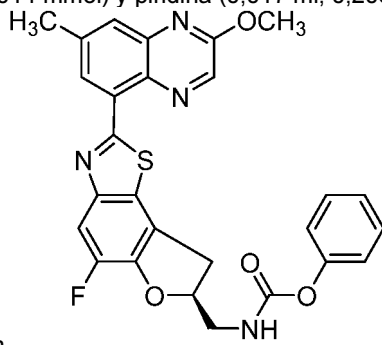


- A una solución del Intermedio 202C (7 mg, 0,014 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,206 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (7,02 mg, 0,041 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D:
- 30 Gradiente: B al 50-100 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 211
- 35 (5,4 mg, 10,08 μmol, rendimiento del 73,5 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,84 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,38-7,23 (m, 4H), 5,18 (s a, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,68-3,18 (m, 4H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,59 min, EM (IEN) m/z: 531,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 212

((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-fenilo

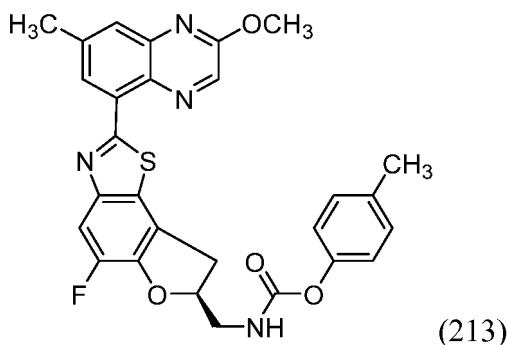
A una solución del Intermedio 202C (7 mg, 0,014 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,206 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió



cloroformiato de fenilo (6,44 mg, 0,041 mmol) (212) ol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 18 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 212 (4 mg, 6,97 μ mol, rendimiento del 50,8 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,56 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,14 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,08 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 5,33-5,14 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,54-3,28 (m, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,58 min, EM (IEN) m/z : 517,3 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 213

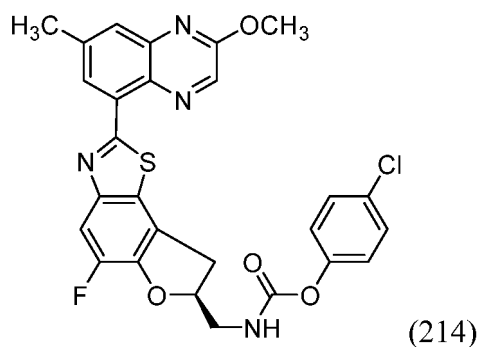
((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobencofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-p-tolilo



A una solución del Intermedio 202C (7 mg, 0,014 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,206 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de p-tolilo (7,02 mg, 0,041 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 213 (4,3 mg, 8,10 μ mol, rendimiento del 59,1 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,57 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,08 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 5,23 (dd, $J=8,7$, 6,3 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,49 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 3,36-3,24 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,67 min, EM (IEN) m/z : 531,25 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 214

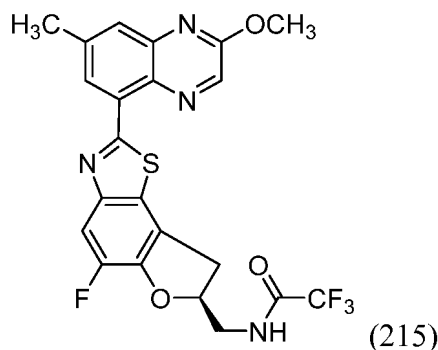
((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobencofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-4-clorofenilo



A una solución del Intermedio 202C (7 mg, 0,014 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,206 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de 4-clorofenilo (7,86 mg, 0,041 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 18 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 214 (4,2 mg, 7,62 μ mol, rendimiento del 55,6 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,18 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 5,24-5,12 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,79-3,63 (m, 4H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,70 min, EM (IEN) m/z: 551,25 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 215

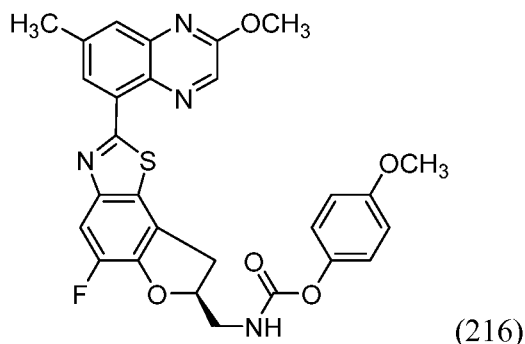
(S)-2,2,2-trifluoro-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)acetamida



Se obtuvo el Ejemplo 215 (2,4 mg, 4,87 μ mol, rendimiento del 35,5 %) como subproducto de la preparación del Ejemplo 214. Se presume que se generó a partir de la reacción del Intermedio 202C con trazas de anhídrido trifluoroacético en el liofilizador. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,57 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 5,46-5,13 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,79-3,63 (m, 4H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,45 min, EM (IEN) m/z: 493,25 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 216

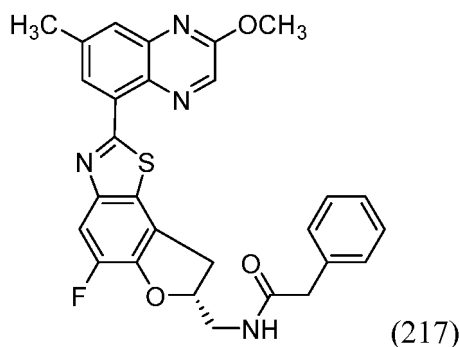
((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-4-metoxifenilo



A una solución del Intermedio 202C (7 mg, 0,014 mmol) y piridina (0,017 ml, 0,206 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de 4-metoxifenilo (7,68 mg, 0,041 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 19 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 216 (4,6 mg, 8,42 μ mol, rendimiento del 61,4 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,59 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,05 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,98 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 5,31-5,13 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,68-3,43 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,63 (s, 3H) CL-EM: método L, TR = 2,56 min, EM (IEN) m/z: 547,30 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

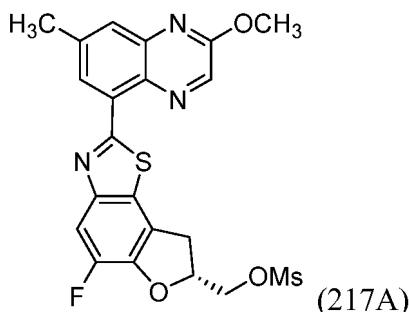
EJEMPLO 217

(R)-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)-2-fenilacetamida



Intermedio 217A:

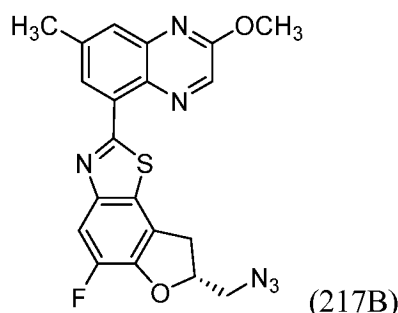
metanosulfonato de (R)-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



A una suspensión del Intermedio 145E (190 mg, 0,478 mmol) en DCM (5 ml) y THF (1 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,056 ml, 0,717 mmol), seguido de trietilamina (0,333 ml, 2,390 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se interrumpió mediante HCl 1 N y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró hasta el Intermedio 217A (227 mg, 0,477 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: Método C; TR = 2,36 min, EM (IEN) m/z: 476,0 (M+H) $^+$.

Intermedio 217B:

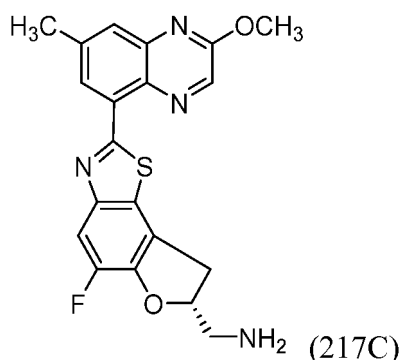
(R)-7-(azidometil)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol



A una suspensión del Intermedio 217A (0,197 g, 0,478 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaN₃ (0,062 g, 0,956 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 6,5 horas, momento en el cual la TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró hasta el Intermedio 217B (0,202 g, 0,478 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. La muestra se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: Método C; TR = 2,57 min, EM (IEN) m/z: 423,0 (M+H)⁺.

10 Intermedio 217C:

(R)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobencofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanamina



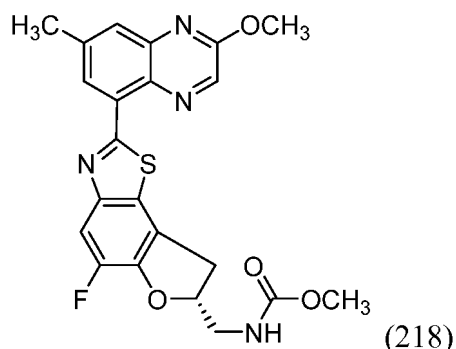
A una solución del Intermedio 217B (202 mg, 0,478 mmol) en THF/agua (9/1) (5 ml) se le añadió PPh₃ (251 mg, 0,956 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO (10 ml) y HCl 1 N (0,956 ml, 0,956 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 30 min antes de purificarse mediante CL/EM preparativa (Método A: B al 30-100 % durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga to Intermedio 217C (70 mg, 0,130 mmol, rendimiento del 27,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,55 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,76 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,69 (dd, J=16,0, 9,6 Hz, 1H), 3,49-3,35 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,64 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, METANOL-d₄) δ -76,98 (s, 3F), -140,25 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,07 min, EM (IEN) m/z: 397,0 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): 95 %.

Ejemplo 217:

A una solución del Intermedio 217C (8 mg, 0,016 mmol) y piridina (0,019 ml, 0,235 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloruro de 2-fenilacetilo (2,423 mg, 0,016 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 217 (5,9 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 73,2 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45-8,38 (m, 1H), 8,01-7,82 (m, 2H), 7,43-7,05 (m, 5H), 5,20 (s a, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,69-3,15 (m, 6H), 2,63 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,42 min, EM (IEN) m/z: 515,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 218

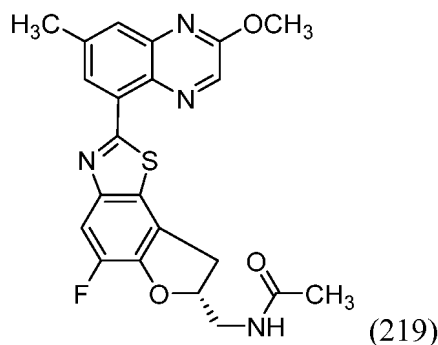
((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobencofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (R)-metilo



A una solución del Intermedio 217C (8 mg, 0,016 mmol) y piridina (0,019 ml, 0,235 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (4,44 mg, 0,047 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 18 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 218 (6,3 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,57 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (s a, 1H), 5,30-5,00 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 4H), 3,41-3,20 (m, 3H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,34 min, EM (IEN) m/z: 455,25 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 219

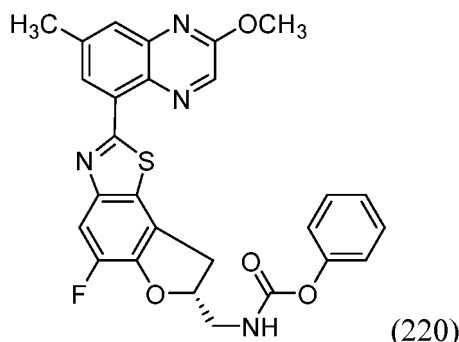
(R)-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)acetamida



A una solución del Intermedio 217C (10 mg, 0,020 mmol) y piridina (0,024 ml, 0,294 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloruro de acetilo (4,61 mg, 0,059 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 219 (6,4 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 74,5 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,24 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,27-5,02 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,64-3,14 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,84 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,13 min, EM (IEN) m/z: 439,35 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 220

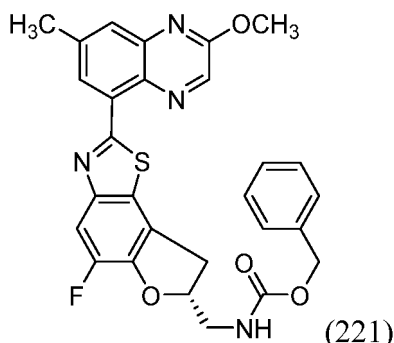
((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (R)-fenilo



A una solución del Intermedio 217C (8 mg, 0,016 mmol) y piridina (0,019 ml, 0,235 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (7,36 mg, 0,047 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 55-100 % durante 18 minutos, después una parada de 10 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 220 (5,1 mg, 9,87 μ mol, rendimiento del 63,0 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,13 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,36 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,24-7,10 (m, 2H), 6,74 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,25 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,71-3,45 (m, 2H), 3,41-3,27 (m, 2H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,58 min, EM (IEN) m/z: 517,30 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 221

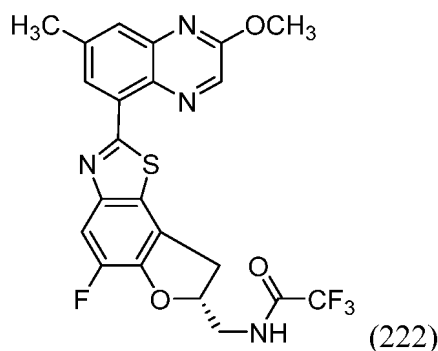
((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (R)-bencilo



A una solución del Intermedio 217C (8 mg, 0,016 mmol) y piridina (0,019 ml, 0,235 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (8,02 mg, 0,047 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 18 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 221 (7,3 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 88 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,85 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,65 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,46-7,23 (m, 5H), 5,31-5,14 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,70-3,08 (m, 4H), 2,62 (s, 3H); CL-EM: método L, TR = 2,64 min, EM (IEN) m/z: 531,30 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 222

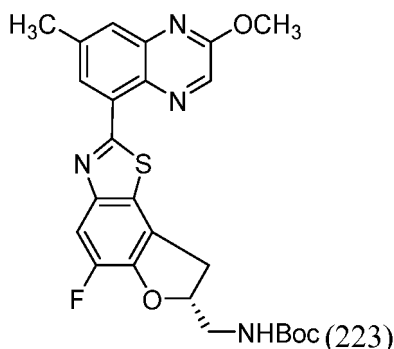
(R)-2,2,2-trifluoro-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)acetamida



Se obtuvo el Ejemplo 222 (4,9 mg, 9,95 μ mol, rendimiento del 50,8 %) como un producto secundario, presumiblemente a partir de la reacción del Intermedio 217C con una cantidad traza de anhídrido trifluoroacético en el liofilizador. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,56 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,37-5,17 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,69-3,53 (m, 3H), 3,38-3,19 (m, 1H), 2,62 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,41 min, EM (IEN) m/z: 493,25 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 223

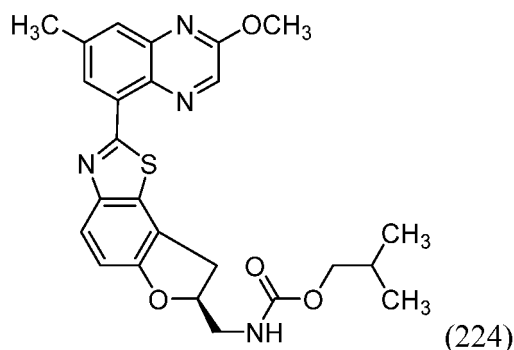
((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (R)-*terc*-butilo



A una solución del Intermedio 217C (10 mg, 0,020 mmol) y piridina (0,024 ml, 0,294 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,049 ml, 0,098 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 18 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 223 (4,1 mg, 8,26 μ mol, rendimiento del 42,1 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,17 (s a, 1H), 5,28-5,07 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,60-3,15 (m 4H), 2,62 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). CL-EM: método L, TR = 2,67 min, EM (IEN) m/z: 497,30 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

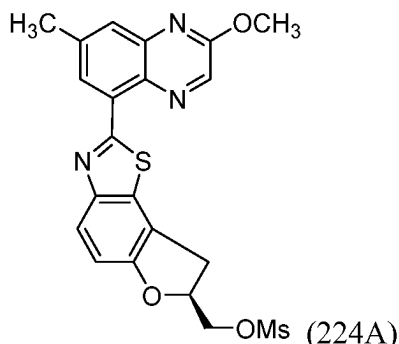
EJEMPLO 224

((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-isobutilo



Intermedio 224A:

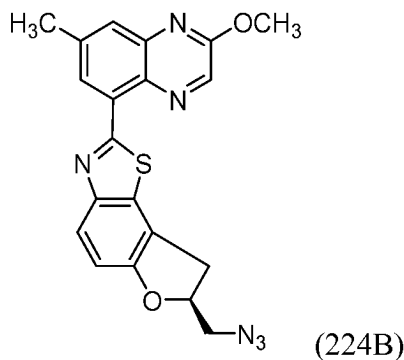
metanosulfonato de (S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



A una suspensión del Ejemplo 149 (100 mg, 0,264 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,031 ml, 0,395 mmol 1), seguido de trietilamina (0,184 ml, 1,318 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante HCl 1 N y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró hasta el Intermedio 224A (121 mg, 0,264 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,64 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,37-5,11 (m, 1H), 4,62-4,36 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,60 (dd, $J=15,5$, 9,8 Hz, 1H), 3,31 (dd, $J=15,7$, 6,9 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). CL-EM: Método C; TR = 2,33 min, EM (IEN) m/z: 458,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 224B:

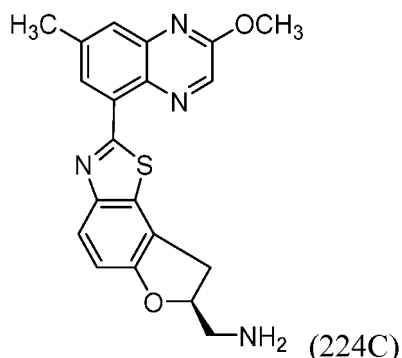
(S)-7-(azidometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol



A una suspensión del Intermedio 224A (0,121 g, 0,264 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaN_3 (0,051 g, 0,792 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 4 horas, momento en el cual la TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró hasta el Intermedio 224B (0,107 g, 0,264 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. La muestra se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: Método C; TR = 2,49 min, EM (IEN) m/z: 404,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 224C:

(S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanamina



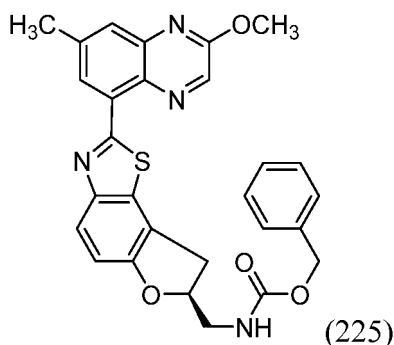
A una suspensión del Intermedio 224B (0,107 g, 0,264 mmol, rendimiento del 100 %) en THF/agua/EtOH (1:1:1) (3 ml) se le añadió polvo de cinc (51,8 mg, 0,792 mmol), después cloruro de amonio (70,6 mg, 1,320 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta el Intermedio 224C (0,10 g, 0,264 mmol, rendimiento del 100 %). La muestra se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: método C, TR = 2,06 min, EM (IEN) m/z: 397,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 224:

A una solución del Intermedio 224C (25 mg, 0,066 mmol) y piridina (0,080 ml, 0,991 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de isobutilo (27,1 mg, 0,198 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 224 (6,5 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 20,56 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,04 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,03 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,74 (d, J=6,7 Hz, 2H), 3,50 (dd, J=15,7, 9,0 Hz, 1H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,18 (dd, J=16,0, 6,6 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,87-1,68 (m, 1H), 0,84 (d, J=6,7 Hz, 6H). CL-EM: método L, TR = 2,58 min, EM (IEN) m/z: 479,35 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 225

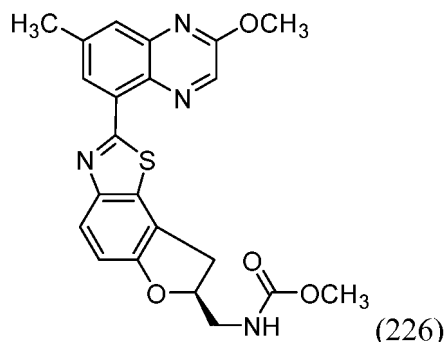
((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-bencilo



A una solución del Intermedio 224C (25 mg, 0,066 mmol) y piridina (0,080 ml, 0,991 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (33,8 mg, 0,198 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 225 (4,5 mg, 8,78 μmol, rendimiento del 13,29 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,47-7,21 (m, 5H), 7,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,02 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,38 (s a, 2H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,61 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,53 min, EM (IEN) m/z: 513,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 226

((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-metilo



5

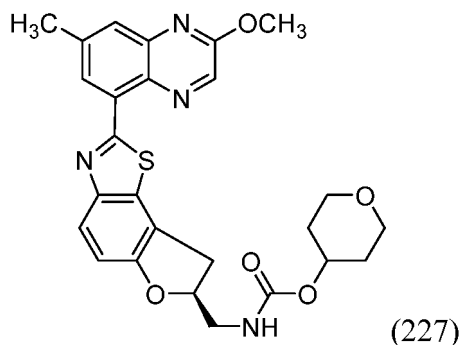
A una solución del Intermedio 224C (25 mg, 0,066 mmol) y piridina (0,080 ml, 0,991 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (18,73 mg, 0,198 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 226 (5,7 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 19,37 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,02 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,15-4,89 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,47-3,30 (m, 3H), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,58 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,24 min, EM (IEN) m/z: 437,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

15

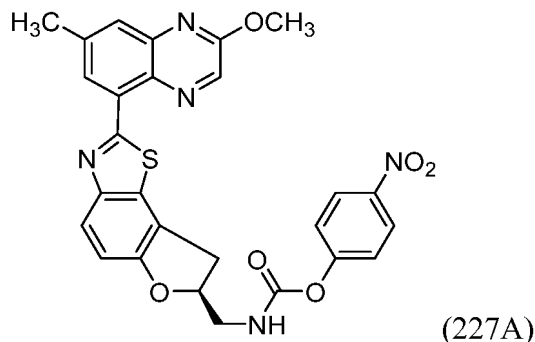
EJEMPLO 227

20

(S)-tetrahydro-2H-piran-4-il ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato



25 Intermedio 227A: ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-4-nitrofenilo



30 A una solución del Intermedio 224C (0,023 g, 0,06 mmol) y piridina (9,71 µl, 0,120 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,013 g, 0,066 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se

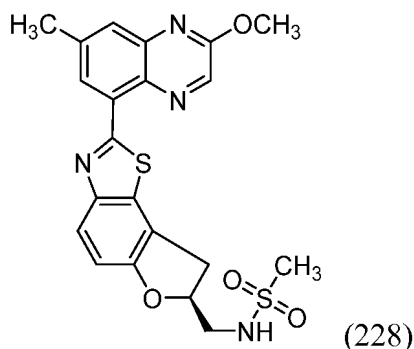
extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta el Intermedio 227A (0,033 g, 0,060 mmol, rendimiento del 100 %). CL-EM: método C, TR = 2,55 min, EM (IEN) m/z: 544,0 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 227:

A una solución del Intermedio 227A (32,6 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron tetrahidro-2H-piran-4-ol (61,3 mg, 0,600 mmol) y KHDMS (0,120 ml, 1 M, 0,120 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 227 (1,3 mg, 2,464 μmol, rendimiento del 4,11 %). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,01 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,23-5,06 (m, 2H), 4,86 (s a, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,99-3,80 (m, 2H), 3,70 (s a, 1H), 3,57-3,45 (m, 4H), 3,17 (dd, J=15,4, 6,9 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,24 min, EM (IEN) m/z: 507,15 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

20 EJEMPLO 228

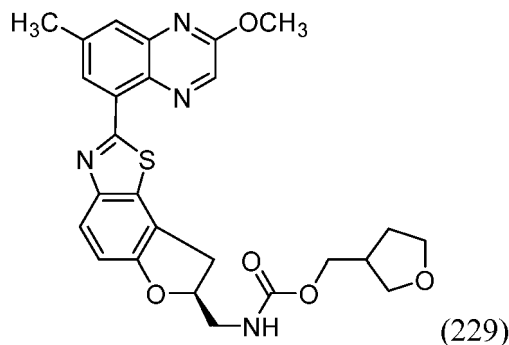
(S)-N-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metil)metanosulfonamida



A una suspensión del Intermedio 224C (22,71 mg, 0,06 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (6,97 μl, 0,090 mmol) y trietilamina (0,042 ml, 0,300 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 40-80 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 228 (1,2 mg, 0,00263 mmol, rendimiento del 4,38 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,38 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,9 Hz, 1H), 5,18-4,98 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,38-3,25 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,06 min, EM (IEN) m/z: 457,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

35 EJEMPLO 229

((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo

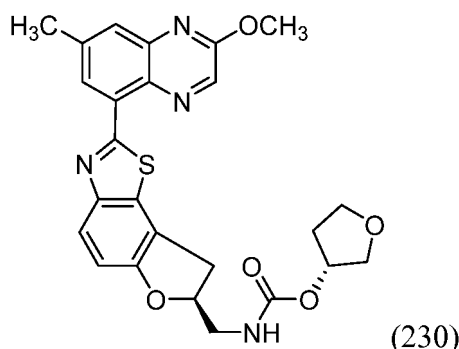


A una solución del Intermedio 227A (32,6 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron (tetrahidrofurano-3-il)metanol

(30,6 mg, 0,300 mmol) y KHDMS (0,120 ml, 1 M, 0,120 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 20 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 229 (1,2 mg, 1,919 μ mol, rendimiento del 3,20 %). CL-EM: método L, TR = 2,25 min, EM (IEN) m/z: 507,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 81 %.

10 EJEMPLO 230

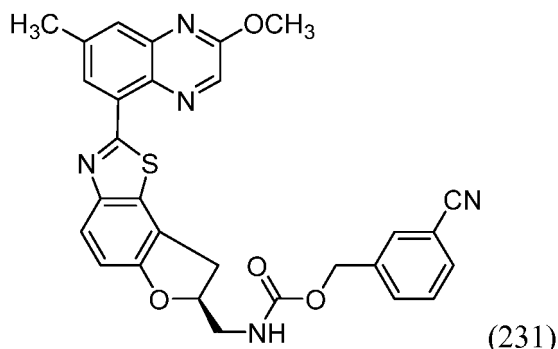
((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (R)-tetrahidrofurano-3-ilo



A una solución del Intermedio 227A (32,6 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron (R)-tetrahidrofurano-3-ol (52,9 mg, 0,600 mmol) y KHDMS (0,120 ml, 1 M, 0,120 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 230 (2,4 mg, 4,78 μ mol, rendimiento del 7,96 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,02 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,10 (s a, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,70 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,46 (dd, J=15,6, 9,5 Hz, 1H), 3,34 (s a, 2H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,08 (dd, J=14,2, 6,9 Hz, 1H), 1,83 (d, J=7,0 Hz, 1H). CL-EM: método L, TR = 2,22 min, EM (IEN) m/z: 493,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

30 EJEMPLO 231

((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-3-cianobencilo



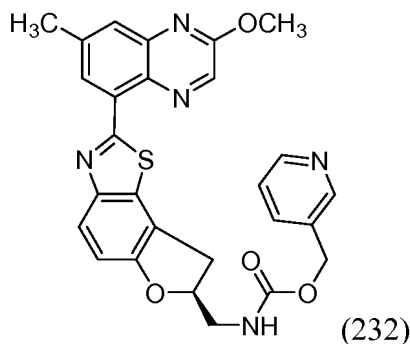
A una solución del Intermedio 227A (32,6 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron 3-(hidroximetil)benzonitrilo (80 mg, 0,600 mmol) y KHDMS (0,120 ml, 1 M, 0,120 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 231 (1,6 mg, 2,95 μ mol, rendimiento del 4,91 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,79-7,60 (m, 5H), 7,57-7,46 (m, 1H), 7,01

(d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,13-4,98 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,51-3,27 (m, 3H), 3,13 (dd, $J=15,9$, 6,4 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,45 min, EM (IEN) m/z : 538,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 232

5

((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-piridin-3-ilmetilo

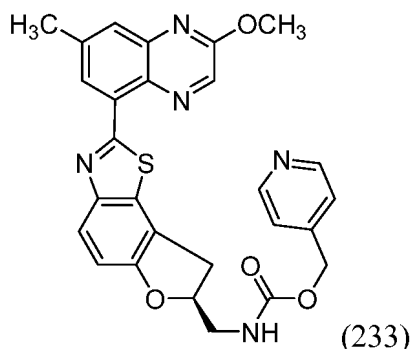


- 10 A una solución del Intermedio 227A (32,6 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron piridin-3-ilmetanol (65,5 mg, 0,600 mmol) y KHDMS (0,120 ml, 1 M, 0,120 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al
- 15 45-90 % durante 20 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 232 (2,1 mg, 4,01 μ mol, rendimiento del 6,68 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,50-8,45 (m, 2H), 7,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,64 (s a, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,00 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,02 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,47-3,34 (m, 3H), 3,11 (dd, $J=15,6$, 6,7 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 1,83 min, EM (IEN) m/z : 514,30 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98,5 %.
- 20

EJEMPLO 233

25

((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-piridin-4-ilmetilo

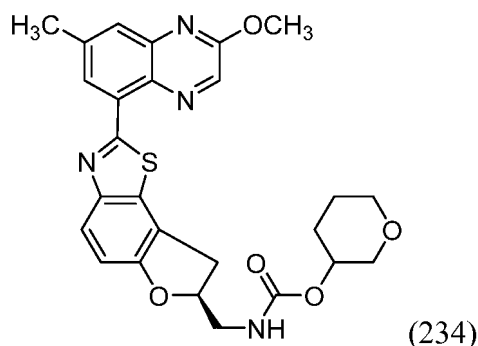


- A una solución del Intermedio 227A (32,6 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron piridin-4-ilmetanol (65,5 mg, 0,600 mmol) y KHDMS (0,120 ml, 1 M, 0,120 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al
- 30 30-70 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 233 (2,3 mg, 4,21 μ mol, rendimiento del 7,02 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, $J=12,5$ Hz, 3H), 7,86 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,75 (s a, 2H), 7,25 (s a, 2H), 7,19-7,04 (m, 1H), 7,02 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,07 (s a, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,49-3,32 (m, 3H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,58 (s, 3H). CL-EM: método K, TR = 2,22 min, EM (IEN) m/z : 514,35 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 94,4 %.
- 35

EJEMPLO 234

40

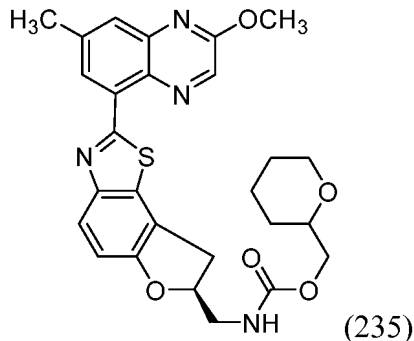
((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de tetrahidro-2H-piran-3-ilo



A una solución del Intermedio 227A (32,6 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron tetrahidro-2H-piran-3-ol (61,3 mg, 0,600 mmol) y KHDMS (0,120 ml, 1 M, 0,120 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 234 (1,6 mg, 3,00 μ mol, rendimiento del 5,00 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72-7,42 (m, 2H), 7,02 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,49 (s a, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,53-3,41 (m, 3H), 3,34 (s a, 2H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,83 (s a, 1H), 1,66 (s a, 1H), 1,57 (s a, 1H), 1,42 (s a, 1H). CL-EM: método L, TR = 2,32 min, EM (IEN) m/z: 507,30 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 95 %.

EJEMPLO 235

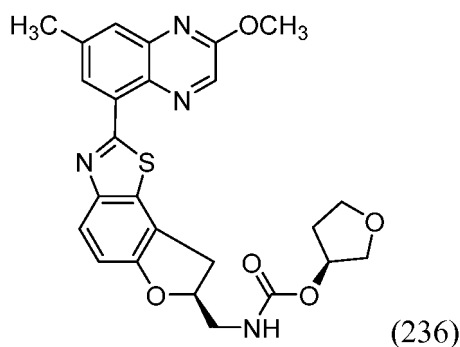
(((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo



A una solución del Intermedio 227A (32,6 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron (tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol (69,7 mg, 0,600 mmol) y KHDMS (0,120 ml, 1 M, 0,120 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 20 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 235 (1,7 mg, 3,27 μ mol, rendimiento del 5,44 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,01 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 5,11-4,91 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,87 (s a, 2H), 3,78 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 3,46-3,31 (m, 4H), 3,24 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,70 (s a, 1H), 1,50-1,34 (m, 4H), 1,22-1,11 (m, 1H). CL-EM: método L, TR = 2,43 min, EM (IEN) m/z: 521,30 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 236

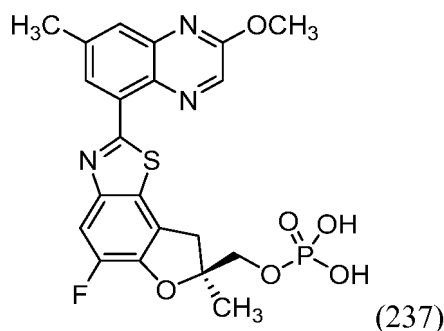
(((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-tetrahidro furan-3-ilo



A una solución del Intermedio 227A (32,6 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron (S)-tetrahidrofurano-3-ol (52,9 mg, 0,600 mmol) y KHDMS (0,120 ml, 1 M, 0,120 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 20 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 236 (1,6 mg, 3,18 μ mol, rendimiento del 5,31 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,04 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 5,03 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,79-3,60 (m, 3H), 3,34 (s a, 2H), 3,16 (s a, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,84 (s a, 1H), 1,22 (s a, 1H). CL-EM: método L, TR = 2,21 min, EM (IEN) m/z: 493,30 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

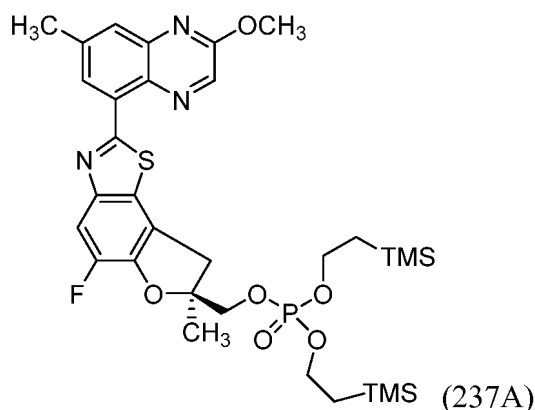
EJEMPLO 237

dihidrogenofosfato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 237A:

bis(2-(trimetilsilil)etil)fosfato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



A una suspensión del Ejemplo 172 (20 mg, 0,049 mmol) en CH_2Cl_2 (4,0 ml) se le añadió bis(2-(trimetilsilil)etil)diisopropilfosforamidita (178 mg, 0,486 mmol), seguido de 1H-tetrazol (34,1 mg, 0,486 mmol) a temperatura ambiente.

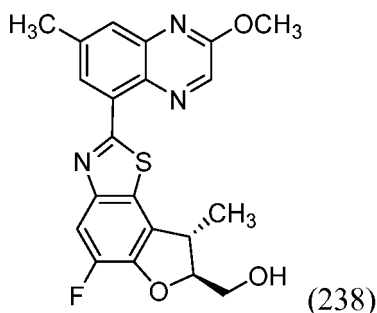
La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y la suspensión se convirtió en una solución transparente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió peróxido de hidrógeno (30 % en peso en H₂O, 0,149 ml, 1,458 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el cual la HPLC y la CLEM indicaron una finalización de reacción. Se retiró el diclorometano al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂S₂O₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el Intermedio 237A (33,6 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 100 %). CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,43 min, EM (IEN) m/z: 692,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 237:

Al Intermedio 237A (33 mg, 0,048 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se le añadió TFA (0,367 ml, 4,77 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. La CLEM indicó una finalización de reacción. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMSO/CH₃CN (1:1, 3 ml) y se purificó con HPLC preparativa (método A, B al 40-100 % en 8 min. Después, B al 100 % en 4 min). Las fracciones deseadas se pusieron en un SpeedVac durante una noche para retirar el disolvente, después se liofilizaron para dar el Ejemplo 237 (21 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 89 %). RMN ¹H (500 MHz, THF) δ 8,66 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,64 (d, J=15,7 Hz, 1H), 3,19 (d, J=15,7 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,59 (s, 3H); RMN ¹⁹F (471 MHz, THF) δ -142,29 (s, 1F); RMN ³¹P (202 MHz, THF) δ -0,8 (s a, 1P); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 0,89 min, EM (IEN) m/z: 492,00 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 99 %.

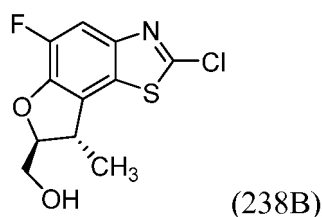
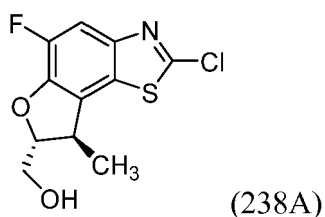
EJEMPLO 238

((7S,8S)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Intermedio 238A: ((7R,8R)-2-cloro-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol e Intermedio 238B:

((7S,8S)-2-cloro-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Se separó el Intermedio 199C (600 mg, 2,192 mmol) a través de SFC preparativa Berger (Columna: Chiralpak AD-H, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, Fase móvil: MeOH al 10 %/CO₂ al 90 %, Condiciones de flujo: 45 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C, Longitud de onda del detector: 220 nm, Detalles de Inyección: 1 ml de una sol. de 30 mg/ml en metanol). Las fracciones que contenían el primer pico (TR = 6,8 min) se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para producir el Intermedio 238A (180 mg, 0,658 mmol, rendimiento del 30,0 %). Las fracciones que contenían el segundo pico (TR = 9,7 min) se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para producir el Intermedio 238B (2° pico, 180 mg, 0,658 mmol, rendimiento del 30,0 %).

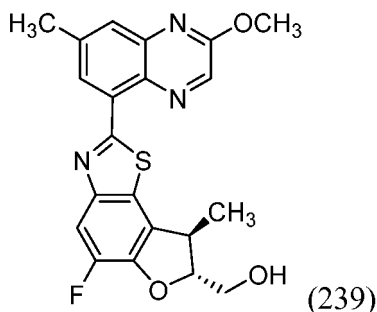
Ejemplo 238:

Al Intermedio 1-9 (18,32 mg, 0,084 mmol), Intermedio 238B (23 mg, 0,084 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,02 mg, 3,70 μmol) se le añadió dioxano (1 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,168 ml, 1,5M, 0,252 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 45 min. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 40 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El

compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 238 (32 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 91 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,83 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,24 (t, J=5,3 Hz, 1H), 4,63 (d, J=3,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,84-3,68 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,70-2,58 (m, 3H), 1,48 (d, J=6,7 Hz, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,28 min, EM (IEN) m/z: 412,09 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 239

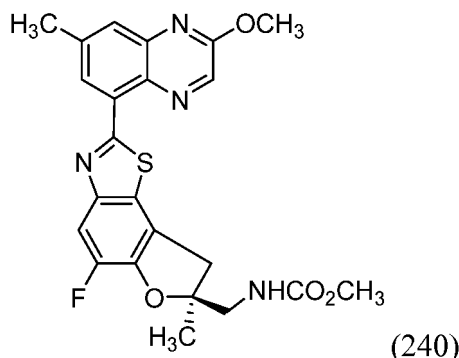
((7R,8R)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Al Intermedio 1-9 (21,51 mg, 0,099 mmol), Intermedio 238A (27 mg, 0,099 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,54 mg, 4,34 μmol) se le añadió dioxano (1 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,197 ml, 1,5 M, 0,296 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 45 min. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 40 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 239 (35 mg, 0,083 mmol, rendimiento del 84 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,84 (d, J=11,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,16 (t, J=5,3 Hz, 1H), 4,68-4,54 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,82-3,66 (m, 3H), 2,68-2,58 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,48 (d, J=6,7 Hz, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,28 min, EM (IEN) m/z: 412,10 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 97 %.

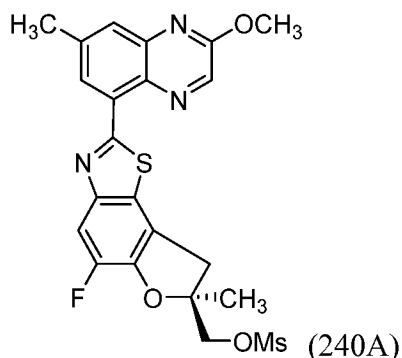
EJEMPLO 240

((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-metilo



Intermedio 240A:

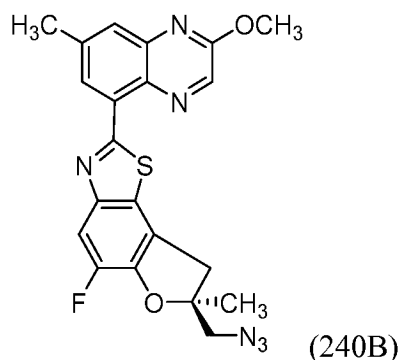
metanosulfonato de (S)-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



A una suspensión del Ejemplo 172 (115 mg, 0,279 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,032 ml, 0,419 mmol), seguido de trietilamina (0,195 ml, 1,397 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se interrumpió mediante HCl 1 N y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta el Intermedio 240A (137 mg, 0,280 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,77 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,56 (d, J=15,8 Hz, 1H), 3,28 (d, J=15,8 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,69 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -139,08 (s, 1F). CL-EM: Método B; TR = 4,44 min, EM (IEN) m/z: 490,1 (M+H)⁺.

Intermedio 240B:

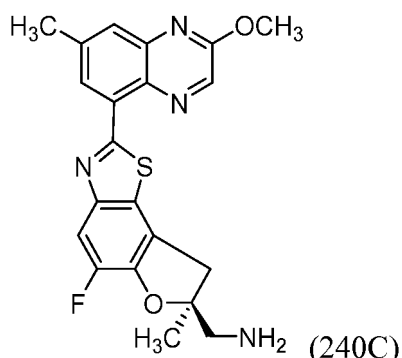
(S)-7-(azidometil)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol



A una suspensión del Intermedio 240A (137 mg, 0,279 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió NaN₃ (108,8 mg, 1,674 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en cloroformo, EtOAc del 0 % al 100 % en hexano durante 20 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron hasta el Intermedio 240B (50 mg, 0,115 mmol, rendimiento del 41,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,62 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,77 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,64 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,23 (d, J=15,6 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -138,97 (s, 1F). CL-EM: Método C; TR = 2,66 min, EM (IEN) m/z: 437,1 (M+H)⁺.

Intermedio 240C:

(S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanamina



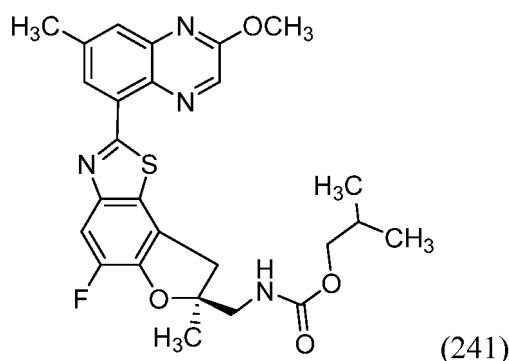
A una suspensión del Intermedio 240B (50 mg, 0,115 mmol) en THF/agua/EtOH (1:1:1) (3 ml) se le añadió polvo de cinc (22,47 mg, 0,344 mmol), después NH₄Cl (30,6 mg, 0,573 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después a 65 °C durante 45 min. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta el Intermedio 240C (47,2 mg, 0,115 mmol, rendimiento del 100 %). La muestra se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: método C, TR = 2,15 min, EM (IEN) m/z: 411,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 240:

A una solución del Intermedio 240C (15 mg, 0,037 mmol) y piridina (0,044 ml, 0,548 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (10,36 mg, 0,110 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 240 (4,6 mg, 9,82 μmol, rendimiento del 26,9 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,97-7,77 (m, 2H), 7,52 (s a, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,45-3,41 (m, 6H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,51 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,45 min, EM (IEN) m/z: 469,35 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 241

((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-isobutilo

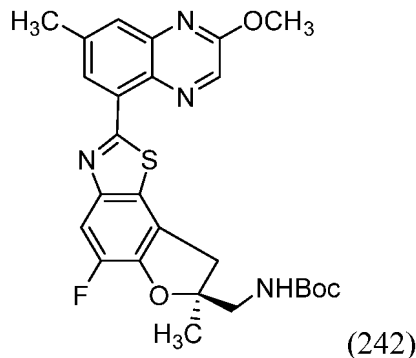


A una solución del Intermedio 240C (15 mg, 0,037 mmol) y piridina (0,044 ml, 0,548 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformiato de isobutilo (14,97 mg, 0,110 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 70-100 % durante 16 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 241 (5,1 mg, 9,79 μmol, rendimiento del 26,8 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,46 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,69 (d, J=4,9 Hz, 2H), 3,49 (d, J=15,9 Hz, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 0,85 (s a, 1H), 0,76 (d, J=6,1 Hz, 6H). CL-EM: método L, TR = 2,74 min, EM (IEN) m/z: 511,05 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 242

((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-*tert*-butilo

5

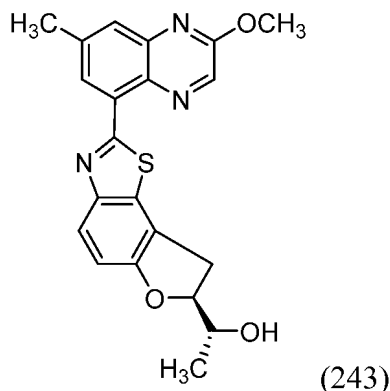


A una solución del Intermedio 240C (15 mg, 0,037 mmol) y piridina (0,044 ml, 0,548 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió BOC-anhídrido (0,110 ml, 1 N, 0,110 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 70-100 % durante 16 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 242 (3,6 mg, 6,70 μ mol, rendimiento del 18,33 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,16 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,48 (d, $J=16,2$ Hz, 1H), 3,30 (s a, 1H), 3,25-3,13 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). CL-EM: método L, TR = 2,76 min, EM (IEN) m/z: 511,05 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 95 %.

EJEMPLO 243

20

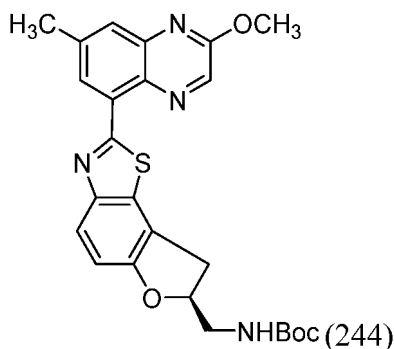
(R)-1-((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)etanol



Se sometió al Ejemplo 190 (90 mg, 0,229 mmol) a SFC quiral para la separación usando las siguientes condiciones: Instrumento: Berger II Prep SFC; Chiralpak ID, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; Fase móvil: MeOH al 8 %/ CO_2 al 92 %; Condiciones de flujo: 2 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 $^\circ\text{C}$; Longitud de onda del detector: 220 nm. Detalles de Inyección: 1 ml de $\sim$ 30 mg/ml en MeOH. Las fracciones que eluyeron en primer lugar (primer pico, TR = 8 min) se concentraron para dar el Ejemplo 243 (20 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 22 %). RMN ^1H (500 MHz, THF) δ 8,71 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,74 (ddd, $J=9,4, 7,8, 5,1$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,24 (d, $J=6,3$ Hz, 3H); CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,03 min, EM (IEN) m/z: 394,05 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método A): pureza del 99 %.

EJEMPLO 244

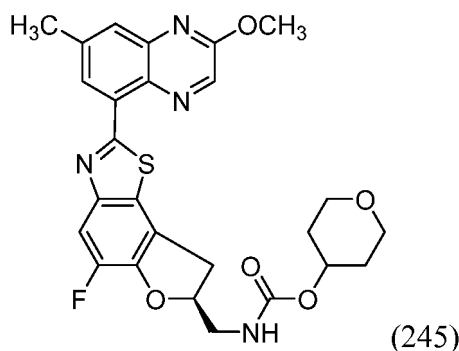
((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-*tert*-butilo



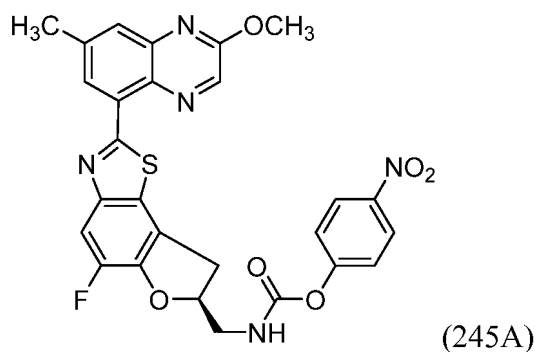
A una solución del Intermedio 224C (37,8 mg, 0,1 mmol) y piridina (0,121 ml, 1,500 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió BOC-anhídrido (0,150 ml, 2 N, 0,300 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, momento en el cual la TLC y la CLEM indicó la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 244 (0,7 mg, 1,463 μ mol, rendimiento del 1,463 %). RMN ^{1} H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,90 (d, J =8,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,13 (s a, 1H), 7,04 (d, J =8,5 Hz, 1H), 5,01 (s a, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). CL-EM: método L, TR = 2,59 min, EM (IEN) m/z: 479,1(M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 245

((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo



Intermedio 245A: ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-4-nitrofenilo



A una solución del Intermedio 202C (20 mg, 0,050 mmol) y piridina (8,16 μ l, 0,101 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloroformato de 4-nitrofenilo (11,19 mg, 0,055 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el cual la TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta el Intermedio 245A (28,2 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 100 %). CL-EM: método

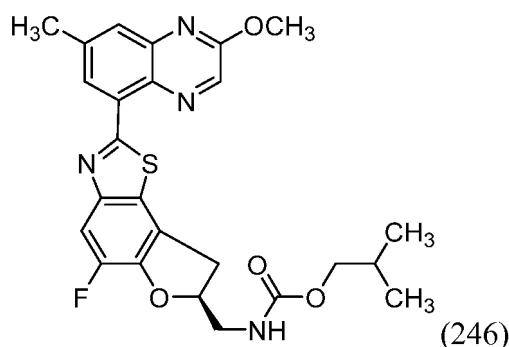
C, TR = 2,44 min, EM (IEN) m/z: 562,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 245:

- 5 A una solución del Intermedio 245A (28,1 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron tetrahidro-2H-piran-4-ol (51,1 mg, 0,500 mmol) y KHDMS (0,10 ml, 1 M, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 245 (0,7 mg, 1,334 μmol, rendimiento del 2,67 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,50 (s a, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,73 (d, J=17,1 Hz, 2H), 3,61 (s a, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,35-3,14 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,82 (s a, 2H), 1,45 (s a, 2H). CL-EM: método L, TR = 2,37 min, EM (IEN) m/z: 525,0 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 246

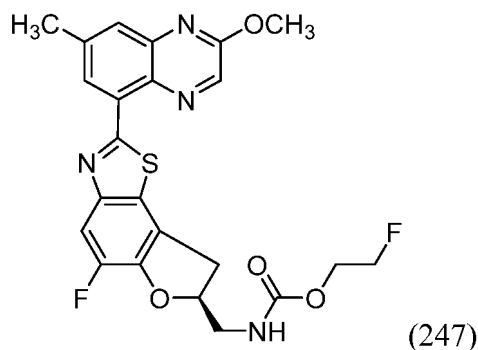
((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-isobutilo



- 25 A una solución del Intermedio 202B (22,3 mg, 0,053 mmol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota PMe₃ en tolueno (0,055 ml, 1 N, 0,055 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. Se añadió cloroformato de isobutilo (8,65 mg, 0,063 mmol) a la mezcla gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con tampón fosfato (pH 7), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 246 (7,2 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 27,5 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (s a, 1H), 5,16 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,74 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,89-3,64 (m, 1H), 3,62-3,46 (m, 1H), 3,39-3,30 (m, 2H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,95-1,68 (m, 1H), 0,83 (d, J=6,4 Hz, 6H). CL-EM: método L, TR = 2,71 min, EM (IEN) m/z: 497,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 247

((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-2-fluoroetilo

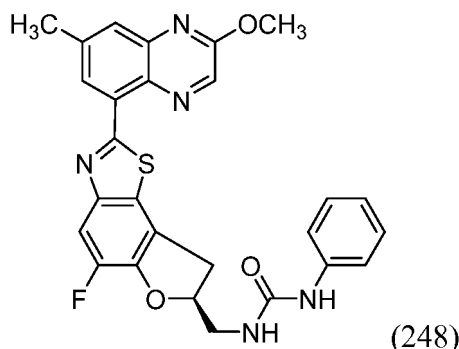


A una solución del Intermedio 202B (17,0 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota PMe₃ en tolueno

(0,06 ml, 1 N, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. Se añadió cloroformato de 2-fluoroetil (7,59 mg, 0,060 mmol) a la mezcla gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con tampón fosfato (pH 7), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 247 (5,6 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 28,8 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,95-7,71 (m, 2H), 7,66 (s a, 1H), 5,16 (s a, 1H), 4,60 (s a, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,28-4,14 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,41 (s a, 2H), 3,27-3,13 (m, 2H), 2,60 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,37 min, EM (IEN) m/z: 486,9 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 248

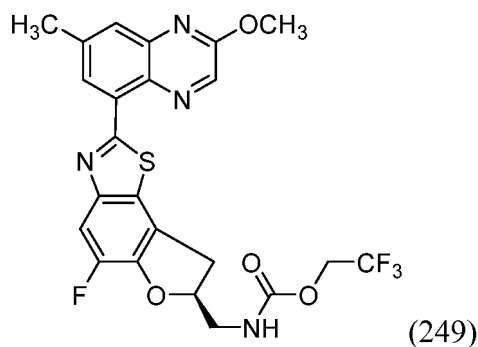
(S)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)-3-fenilurea



A una solución del Intermedio 202B (17,0 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota PMe₃ en tolueno (0,06 ml, 1 N, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. Se añadió isocianato de fenilo (7,15 mg, 0,060 mmol) a la mezcla gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con tampón fosfato (pH 7), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 248 (2,1 mg, 4,07 μmol, rendimiento del 10,18 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,79 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,21 (t, J=7,5 Hz, 2H), 6,89 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,54-6,41 (m, 1H), 5,19 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,54 (s a, 1H), 3,21 (dd, J=15,9, 7,3 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,45 min, EM (IEN) m/z: 515,9 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 97 %.

EJEMPLO 249

((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-2,2,2-trifluoroetilo

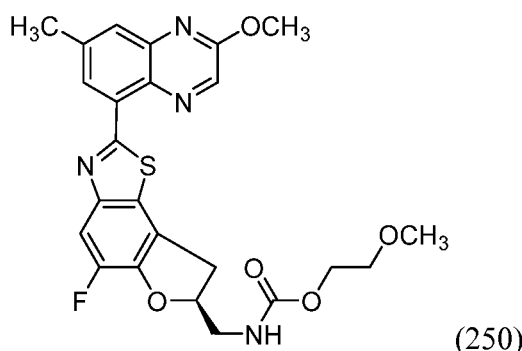


A una solución del Intermedio 202B (17,0 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota PMe₃ en tolueno (0,06 ml, 1 N, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. Se añadió cloroformato de 2,2,2-trifluoroetilo (9,75 mg, 0,060 mmol) a la mezcla gota a gota, seguido de DIEA (0,014 ml, 0,080 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con tampón fosfato (pH 7), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato

sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 249 (4,0 mg, 7,66 μ mol, rendimiento del 19,14 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,04 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,71-4,58 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,57 (s a, 1H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,17 (dd, $J=15,9, 7,0$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,56 min, EM (IEN) m/z: 523,1 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 250

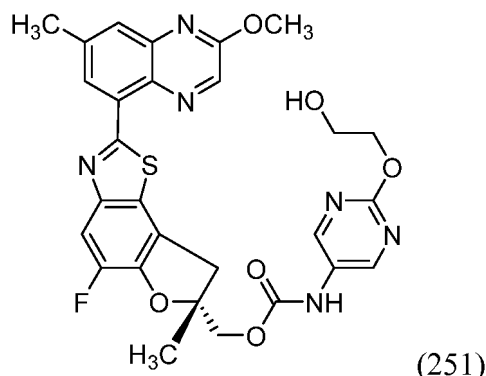
((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-2-metoxietilo



A una solución del Intermedio 202B (17,0 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota PMe_3 en tolueno (0,06 ml, 1 N, 0,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. Se añadió cloroformato de 2-metoxietilo (8,31 mg, 0,060 mmol) a la mezcla gota a gota, seguido de DIEA (0,014 ml, 0,080 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con tampón fosfato (pH 7), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 250 (2,8 mg, 5,62 μ mol, rendimiento del 14,04 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,55 (s a, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,06 (s, 6H), 3,45 (s a, 2H), 3,39 (s a, 2H), 3,27-3,15 (m, 4H), 2,61 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,34 min, EM (IEN) m/z: 498,9 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 251

(2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



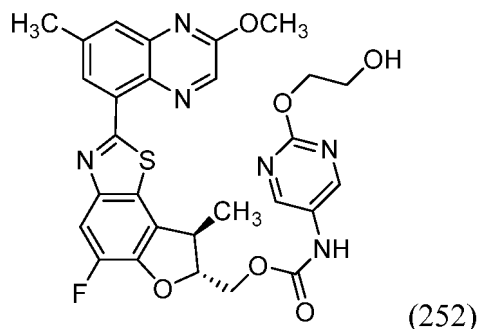
Se disolvió el Intermedio I-57 (34,1 mg, 0,127 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con (0,055 ml, 0,675 mmol) y DIEA (0,044 ml, 0,253 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 182A (40 mg, 0,084 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se secó a alto vacío durante 1 h, después se trató con THF (1,5 ml) y 3 ml de 20:1 de MeOH/HCl concentrado a temperatura ambiente durante 1,5 h. La HPLC y la CLEM indicaron una desprotección completa del grupo sililo. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en THF/DMSO (1:1, 3 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-90 % durante 22 min, después

una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 251 (8,1 mg, rendimiento del 16 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (s a, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,82 (d, J=10,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,39 (s a, 2H), 4,24 (s a, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,30 (d, J=16,2 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,60 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %.

5 TR = 2,24 min, EM (IEN) m/z: 593,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

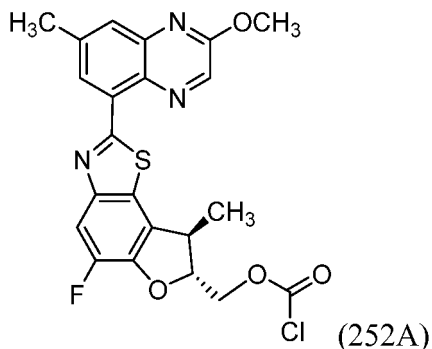
EJEMPLO 252

10 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de ((7R,8R)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 252A:

15 cloroformiato de ((7R,8R)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



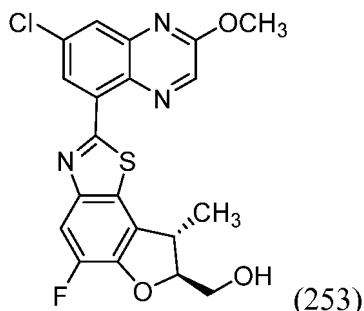
20 A la solución del Ejemplo 239 (30 mg, 0,073 mmol) en THF (2 ml) se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,206 ml, 0,292 mmol), seguido de DIEA (0,076 ml, 0,437 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual la CLEM (inactivada con MeOH) indicó una finalización de la reacción. El disolvente y el exceso de fosgeno se retiraron al vacío para dar el Intermedio 252A, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: método C, TR = 2,63 min, EM (IEN) m/z: 469,9 (M+H)⁺ (carbamato de metilo).

Ejemplo 252:

30 Al Intermedio 252A (17 mg, 0,036 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió gota a gota a una solución del Intermedio 1-57 (14,50 mg, 0,054 mmol) y piridina (0,029 ml, 0,359 mmol) en diclorometano (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). El disolvente se retiró al vacío. La muestra en bruto se secó a alto vacío durante una noche, después se trató con THF (1 ml) y 2 ml de 20:1 de MeOH/HCl concentrado a temperatura ambiente durante 1,0 hora. La TLC y la CLEM indicaron una desprotección completa. El disolvente se retiró al vacío. La muestra en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 30 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 252 (3 mg, 5,06 μmol, rendimiento del 14,11 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (s a, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,86 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,89 (s a, 1H), 4,55 (d, J=11,3 Hz, 1H), 4,42 (dd, J=12,1, 6,0 Hz, 1H), 4,24 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,77 (s a, 1H), 3,50 (d, J=4,0 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,52 (d, J=6,1 Hz, 3H). CL-EM: Método L, B del 0 al 100 %. TR = 2,26 min, EM (IEN) m/z: 593,0 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 253

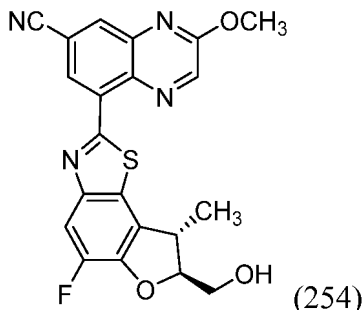
((7S,8S)-2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Al Intermedio I-28 (9,58 mg, 0,040 mmol), Intermedio 238B (11 mg, 0,040 mmol) y al aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,45 mg, 1,77 μmol) se le añadió dioxano (1 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (80 μl , 1,5 M, 0,121 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 45 min. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 40 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 253 (10,5 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 58,1 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,82-3,68 (m, 3H), 1,48 (d, $J=6,7$ Hz, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,57 min, EM (IEN) m/z: 432,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 254

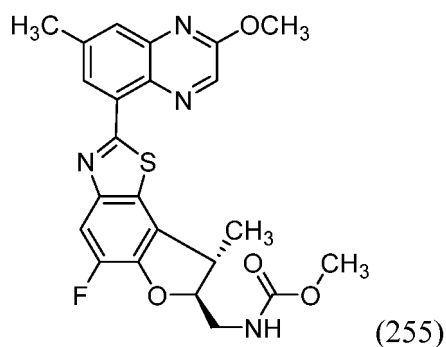
8-((7S,8S)-5-fluoro-7-(hidroximetil)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalina-6-carbonitrilo



Al Intermedio I-38 (9,20 mg, 0,040 mmol), Intermedio 238B (10 mg, 0,037 mmol) y al aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,313 mg, 1,608 μmol) se le añadió dioxano (1 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (73,1 μl , 1,5 M, 0,110 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 45 min. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 40 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron. El compuesto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 20 minutos, después una parada de 6 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 254 (3,0 mg, 7,10 μmol , rendimiento del 19,44 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,84 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,91-3,63 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,48 (d, $J=6,7$ Hz, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,13 min, EM (IEN) m/z: 423,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

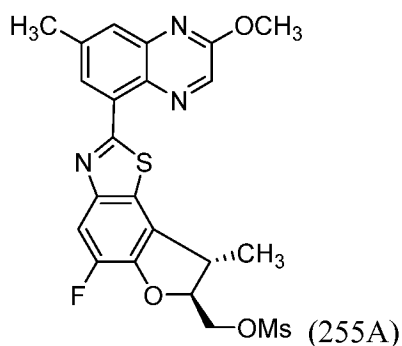
EJEMPLO 255

((7S,8S)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de metilo



Intermedio 255A:

- 5 metanosulfonato de ((7S,8S)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo

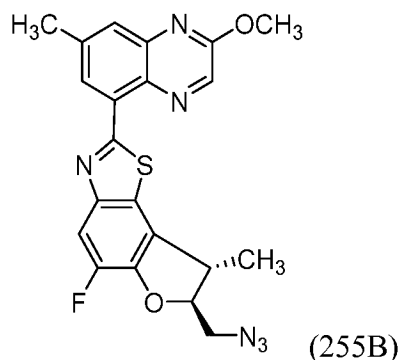


- 10 A una suspensión del Ejemplo 238 (30 mg, 0,073 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (8,47 μ l, 0,109 mmol), seguido de trietilamina (0,051 ml, 0,365 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante HCl 1 N y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró hasta el Intermedio 255A (35,7 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: Método C; TR = 2,43 min, EM (IEN) m/z: 489,9 (M+H)⁺.
- 15

Intermedio 255B:

(7S,8S)-7-(azidometil)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol

20



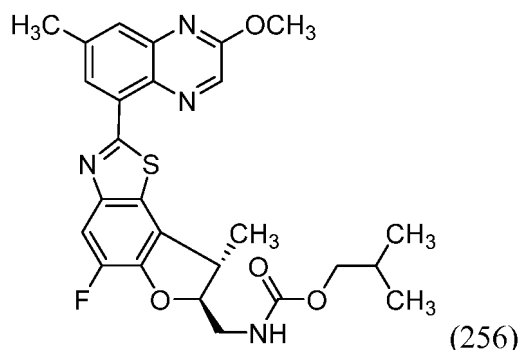
- 25 A una suspensión del Intermedio 255A (35,7 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 100 %) en DMF (2 ml) se le añadió NaN_3 (9,49 mg, 0,146 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró hasta el Intermedio 255B (32 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: Método C; TR = 2,70 min, EM (IEN) m/z: 436,9 (M+H)⁺.

- 30 Ejemplo 255:

A una solución del Intermedio 255B (0,016 g, 0,036 mmol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota PMe_3 en tolueno (0,054 ml, 0,054 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. Se añadió cloroformiato de metilo (5,10 mg, 0,054 mmol) a la mezcla gota a gota, seguido de DIEA (0,013 ml, 0,072 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con tampón fosfato (pH 7), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 20 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 255 (2,9 mg, 6,19 μmol , rendimiento del 17,19 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,86 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54 (s a, 1H), 4,65 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,66 (t, $J=6,7$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,44 (s a, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,46 (d, $J=6,7$ Hz, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,47 min, EM (IEN) m/z: 469,2 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 256

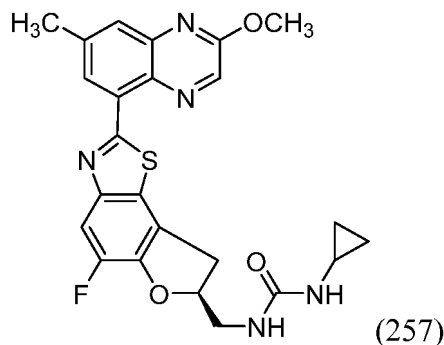
((7S,8S)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de isobutilo



A una solución del Intermedio 255B (0,016 g, 0,036 mmol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota PMe_3 en tolueno (0,054 ml, 0,054 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. Se añadió cloroformiato de isobutilo (7,38 mg, 0,054 mmol) a la mezcla gota a gota, seguido de DIEA (0,013 ml, 0,072 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con tampón fosfato (pH 7), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 70-100 % durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 256 (1 mg, 1,861 μmol , rendimiento del 5,17 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,84 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 4,65 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,75 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J=6,7$ Hz, 1H), 3,47-3,29 (m, 2H), 1,90-1,71 (m, 1H), 1,45 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J=6,4$ Hz, 6H). CL-EM: método L, TR = 2,77 min, EM (IEN) m/z: 511,0 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 95 %.

EJEMPLO 257

(S)-1-ciclopropil-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)urea



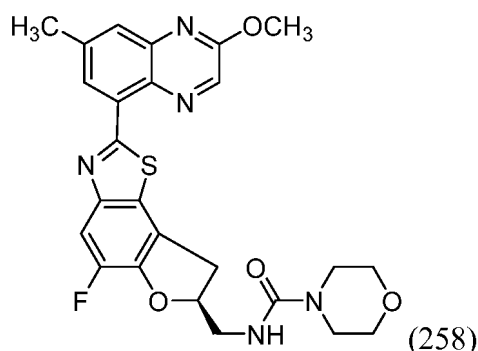
A una solución del Intermedio 202B (15 mg, 0,036 mmol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota PMe_3 en tolueno (0,053 ml, 1 M, 0,053 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. Se añadió isocianato de ciclopropilo (11,8 mg, 0,142 mmol) a la mezcla gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con tampón fosfato (pH 7), se

extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el

5 Ejemplo 257 (2,1 mg, 4,38 μ mol, rendimiento del 12,33 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,93-7,81 (m, 2H), 6,20 (s a, 1H), 5,18 (s a, 1H), 4,31 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,69-3,41 (m, 3H), 2,91 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 0,54 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 0,30 (d, $J=13,1$ Hz, 2H). CL-EM: método L, TR = 2,22 min, EM (IEN) m/z: 480,1 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

10 EJEMPLO 258

(S)-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)morfolin-4-carboxamida



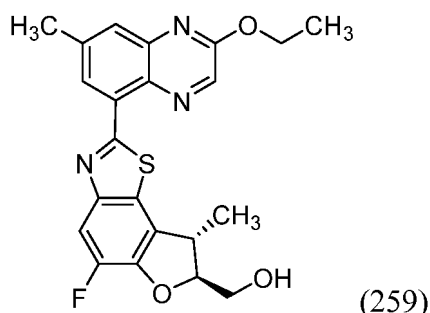
15 A una solución del Intermedio 202B (15 mg, 0,036 mmol) y morfolina (6,19 mg, 0,071 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadieron 0,1 ml de una solución 2 M de bicarbonato de trietilamonio (preparada burbujeando CO_2 a una mezcla de 1,4 ml de TEA y 3,6 ml de agua durante 30 min hasta pH=8,5) y PPh_3 (18,63 mg, 0,071 mmol). La mezcla se burbujeo con CO_2 , se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC y la CLEM indicaron

20 la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 22 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el

25 Ejemplo 258 (7,6 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 42,0 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,89-7,76 (m, 2H), 6,89 (s a, 1H), 5,16 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,40-3,01 (m, 12H), 2,60 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,16 min, EM (IEN) m/z: 510,0 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

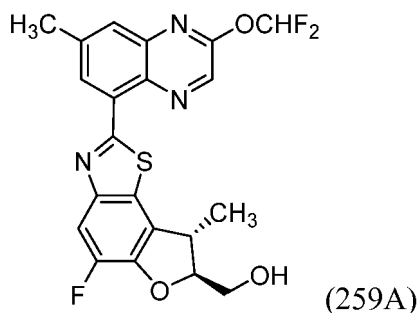
30 EJEMPLO 259

((7S,8S)-2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



35 Intermedio 259A:

((7S,8S)-2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



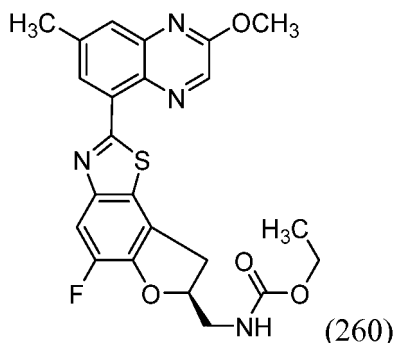
Al Intermedio I-53 (46,4 mg, 0,183 mmol), Intermedio 238B (50 mg, 0,183 mmol) y al aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (6,56 mg, 8,04 μmol) se les añadió dioxano (1,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (0,365 ml, 1,5M, 0,548 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 1 hora. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente a una columna ISOC de 40 g, la cual se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron hasta el Intermedio 259A (75 mg, 0,168 mmol, rendimiento del 92 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,75 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,79 (d, $J=0,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 7,91-7,43 (m, 2H), 4,70 (ddd, $J=7,9, 5,1, 3,1$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,61 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ -89,74 (s, 2F), -138,84 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,40 min, EM (IEN) m/z : 448,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 259:

A una suspensión del Intermedio 259A (15 mg, 0,034 mmol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota NaOEt (52,6 μl , 20 %, 0,134 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el material residual en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc y HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-100 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 259 (5,8 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 40,7 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,79 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,48 (c, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,45 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,53 min, EM (IEN) m/z : 426,2 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 260

((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-etilo



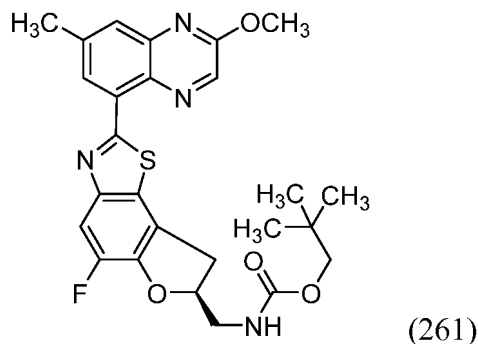
A una solución del Intermedio 202B (15 mg, 0,036 mmol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota PMe_3 en tolueno (0,053 ml, 1 M, 0,053 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. Se añadió cloroformiato de etilo (7,81 mg, 0,072 mmol) a la mezcla gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con tampón fosfato (pH 7), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 50-95 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 260 (4,9 mg, 10,15 μmol , rendimiento del 28,2 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,92-7,80 (m, 2H), 7,46 (s a, 1H), 5,16 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,00 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,57 (dd, $J=16,2, 9,5$ Hz, 1H),

3,41-3,22 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,14 (t, $J=6,6$ Hz, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,45 min, EM (IEN) m/z: 469,0 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 261

5

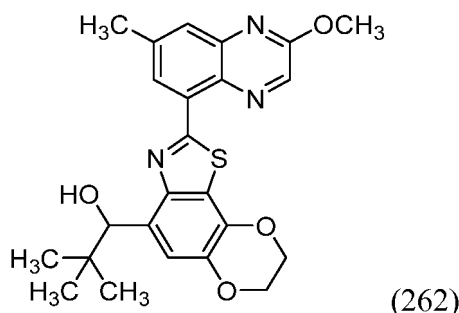
((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-neopentilo



- 10 A una solución del Intermedio 202B (15 mg, 0,036 mmol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota PMe_3 en tolueno (0,053 ml, 1 M, 0,053 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. Se añadió cloroformiato de neopentilo (10,84 mg, 0,072 mmol) a la mezcla gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con tampón fosfato (pH 7), se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre
- 15 sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 60-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el
- 20 Ejemplo 261 (5,2 mg, 10,18 μmol , rendimiento del 28,3 %). RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,82 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,25-5,08 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,43-3,30 (m, 2H), 3,24 (dd, $J=15,9, 6,7$ Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 0,86 (s, 9H). CL-EM: método L, TR = 2,76 min, EM (IEN) m/z: 533,2 (M+Na)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 262

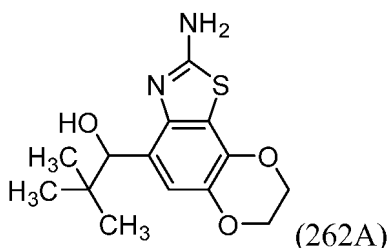
- 25 1-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



Intermedio 262A:

30

1-(2-amino-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol

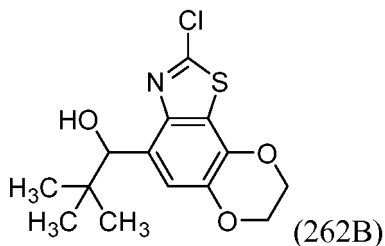


- 35 Se disolvió el Intermedio I-39 (50 mg, 0,174 mmol) en THF (1,74 ml). Después, se añadió hidruro sódico (7,66 mg, 0,192 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió BuLi (2,5 M en hexanos,

151 μ l, 0,348 mmol). Después de 30 minutos, se añadió pivalaldehído (45,0 mg, 0,522 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de que la reacción alcanzó temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 262A, el cual se usó directamente en la etapa posterior: *CL-EM*: método H, TR = 0,74 min, EM (IEN) m/z : 295,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio 262B:

1-(2-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



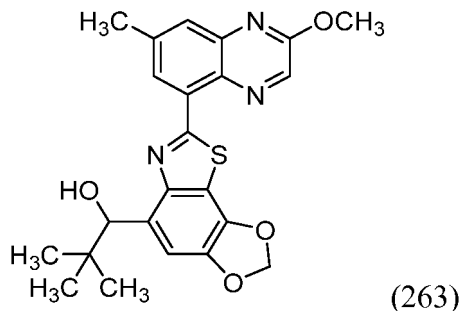
Se disolvieron cloruro de cobre (II) (32,6 mg, 0,243 mmol) y nitrito de t-butilo (30,9 μ l, 0,260 mmol) en MeCN (693 μ l) y se dejó agitar 10 minutos. Se disolvió el Intermedio 262A (51 mg, 0,173 mmol) en MeCN (1,04 ml) y la solución de cobre se añadió a la mezcla y se calentó a 60 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 saturado, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g de gel de sílice, gradiente de 19 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 262B (6,8 mg, 0,022 mmol, 12 % en 2 etapas): *CL-EM*: método H, TR = 1,15 min, EM (IEN) m/z : 314,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 262:

Se disolvieron el Intermedio I-9 (7,81 mg, 0,026 mmol) y el Intermedio 262B (6,8 mg, 0,022 mmol) en DMF (217 μ l). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,06 mg, 1,3 μ mol) y la reacción se desgasificó burbujeándose con argón durante 15 minutos. Se añadió carbonato sódico (2 M, 13,00 μ l, 0,026 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos más. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 50-100 % en 21 minutos) para dar el Ejemplo 262 (3,7 mg, 0,008 mmol, 37 %): RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,41 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,58-4,38 (m, 4H), 4,14 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,00 (s, 9H); *CL-EM*: método H, TR = 1,34 min, EM (IEN) m/z : 452,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; Método HPLC analítico B, pureza del 98 %.

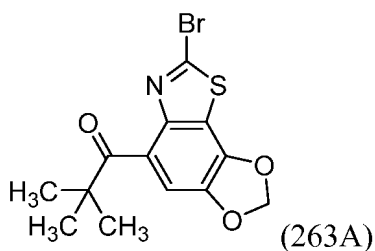
EJEMPLO 263

1-(7-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-[1,3]dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-5-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



Intermedio 263A:

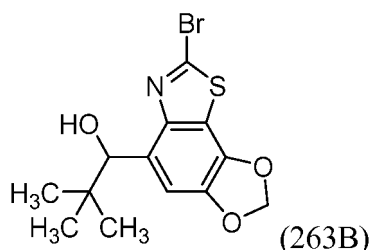
1-(7-bromo-[1,3]dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-5-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona



Intermedio I-40 (50 mg, 0,151 mmol), Se disolvieron Cs_2CO_3 (74,0 mg, 0,227 mmol) y bromoclorometano (29,4 mg, 0,227 mmol) en DMF (1,51 ml) y se calentaron a 110 °C. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 4 g de gel de sílice, gradiente de 15 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 263A (16,1 mg, 0,047 mmol, 31 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,92 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J=0,4$ Hz, 2H), 1,32 (s, 9H); *CL-EM*: método H, TR = 1,17 min, EM (IEN) m/z : 342/344 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 263B:

1-(7-bromo-[1,3]dioxolo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]thiazol-5-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



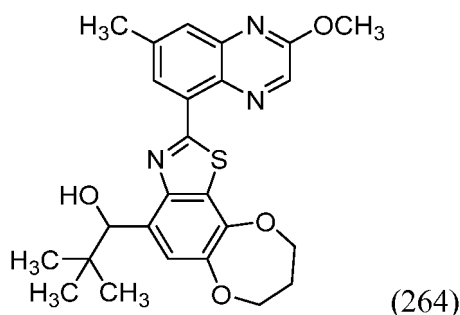
Se disolvió el Intermedio 263A (26 mg, 0,076 mmol) en MeOH (1,52 ml) y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió boro-hidruro sódico (8,62 mg, 0,228 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 263B (25 mg, 0,073 mmol, 96 %), el cual se usó directamente en la siguiente reacción: *CL-EM*: método H, TR = 1,15 min, EM (IEN) m/z : 344/346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 263:

Se disolvieron el Intermedio I-9 (24 mg, 0,080 mmol) y el Intermedio 263B (25 mg, 0,073 mmol) en DMF (726 μl). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3,56 mg, 4,36 μmol) y la reacción se desgasificó burbujeándose con argón durante 15 minutos. Se añadió Na_2CO_3 (2 M, 43,6 μl , 0,087 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 50-90 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 263 (14,2 mg, 0,031 mmol, 42 %): RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,45 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 0,95 (s, 9H); *CL-EM*: método H, TR = 1,28 min, EM (IEN) m/z : 438,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Método HPLC analítico B, pureza del 95 %.

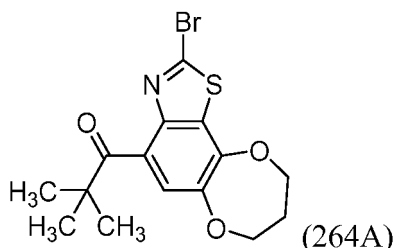
EJEMPLO 264

1-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8,9-dihidro-7H-[1,4]dioxepino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]thiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



Intermedio 264A:

1-(2-bromo-8,9-dihidro-7H-[1,4]dioxepino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona

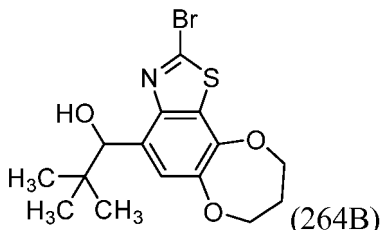


5

Se disolvieron el Intermedio 1-40 (50 mg, 0,151 mmol), Cs₂CO₃ (74,0 mg, 0,227 mmol) y 1,3-dibromopropano (45,9 mg, 0,227 mmol) en DMF (1,51 ml) y se calentaron a 70 °C. Después de calentarse durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g de gel de sílice, gradiente de 17 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 264A (17,3 mg, 0,047 mmol, 31 %) en forma de un aceite transparente, el cual se usó directamente en la siguiente reacción: CL-EM: método H, TR = 1,20 min, EM (IEN) m/z: 370/372 (M+H)⁺.

15 Intermedio 264B:

1-(2-bromo-8,9-dihidro-7H-[1,4]dioxepino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



20

Se disolvió el Intermedio 264A (17,3 mg, 0,047 mmol) en MeOH (934 µl) y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió borohidruro sódico (5,30 mg, 0,140 mmol). Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 264B (19,5 mg, 0,052 mmol, 100 %), el cual se usó directamente en la siguiente reacción: CL-EM: método H, TR = 1,19 min, EM (IEN) m/z: 372/374 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 264:

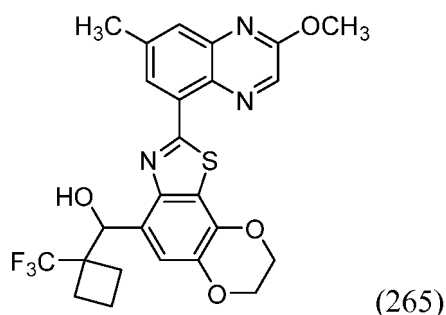
Se disolvieron el Intermedio I-9 (16,45 mg, 0,055 mmol) y el Intermedio 264B (17 mg, 0,046 mmol) en DMF (457 µl). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,24 mg, 2,74 µmol) y la reacción se desgasificó burbujeándose con argón durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃ (2 M, 27,4 µl, 0,055 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 50-100 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 264 (10,7 mg, 0,022 mmol, 49 %): CL-EM: método H, TR = 1,38 min, EM (IEN) m/z: 466,1 (M+H)⁺; Método HPLC analítico B, pureza del 97 %.

35

EJEMPLO 265

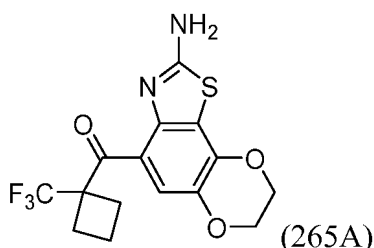
(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanol

40



Intermedio 265A:

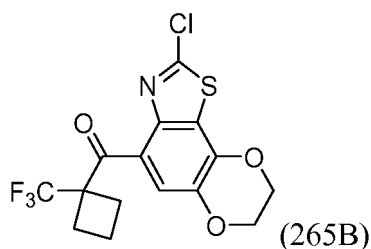
5 (2-amino-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil) ciclobutil)metanona



10 Se disolvió el Intermedio I-39 (200 mg, 0,697 mmol) en THF (6,97 ml). Se añadió hidruro sódico (30,6 mg, 0,766 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió *tert*-butillitio (1,5 M en hexanos, 512 µl, 0,871 mmol). Después de 1 hora, se añadió 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxilato de etilo (180 µl, 1,045 mmol) y la mezcla de reacción se retiró del baño de refrigeración durante 5 minutos y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el Intermedio 265A, el cual se usó directamente en la etapa posterior: *CL-EM*: método H, TR = 0,79 min, EM (IEN) *m/z*: 359,1 (M+H)⁺.

15 Intermedio 265B:

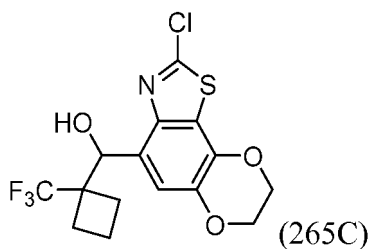
(2-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil) ciclobutil)metanona



20 Se disolvieron el Intermedio 265A (250 mg, 0,698 mmol), cloruro de cobre (II) (131 mg, 0,977 mmol) y nitrito de *t*-butilo (124 µl, 1,05 mmol) en MeCN (6,98 ml) y se calentó a 60 °C. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g de gel de sílice, gradiente de 17 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Intermedio 265B (32 mg, 0,085 mmol, 12 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,30 (s, 1H), 4,53-4,45 (m, 2H), 4,43-4,37 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H); *CL-EM*: método H, TR = 1,18 min, EM (IEN) *m/z*: 378,1 (M+H)⁺.

30 Intermedio 265C:

(2-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanol



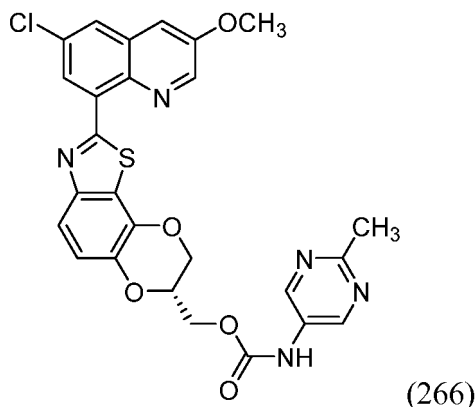
Se disolvió el Intermedio 265B (52 mg, 0,138 mmol) en MeOH (2,75 ml) y se enfrió a 0 °C. Después, se añadió boro-
 5 hidruro sódico (15,6 mg, 0,413 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con
 agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por SFC
 quiral (Chiralcel AS-H, 21x250 mm, 5 micrómetros; MeOH al 15 %/CO₂ al 85 %, 45 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C)
 para dar el Intermedio 265C (pico 1, TR = 5,0 min, 19,4 mg, 0,051 mmol, 37 %, >99 % ee) en forma de un aceite
 transparente: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,09 (s, 1H), 5,30 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,40-
 4,34 (m, 2H), 3,99 (d, J=8,1 Hz, 1H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,37-2,14 (m, 3H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H); CL-
 10 EM: método H, TR = 1,15 min, EM (IEN) m/z: 380,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 265:

Se disolvieron el Intermedio I-9 (15,3 mg, 0,051 mmol) y el Intermedio 265C (19,4 mg, 0,051 mmol) en DMF (511 µl).
 15 Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,5 mg, 3,06 µmol) y la reacción se desgasificó burbujeándose con argón
 durante 15 minutos. Se añadió Na₂CO₃ (2 M, 30,6 µl, 0,061 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos,
 después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción
 se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El
 20 material en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g de gel de sílice, gradiente de 17
 minutos de EtOAc del 0 al 100 % en hexanos) para dar el Ejemplo 265 (12,4 mg, 0,023 mmol, 46 %) en forma de un
 sólido de color amarillo: RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=1,8,
 1,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,60 (d, J=9,1 Hz, 1H), 5,34 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,53-4,48 (m, 2H), 4,42 (c, J=3,9 Hz, 2H),
 4,16 (s, 3H), 2,72 (d, J=6,6 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H), 1,91 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,67-
 1,61 (m, 1H); CL-EM: método H, TR = 1,35 min, EM (IEN) m/z: 518,0 (M+H)⁺; Método HPLC analítico A, pureza del
 25 97,8 %.

EJEMPLO 266

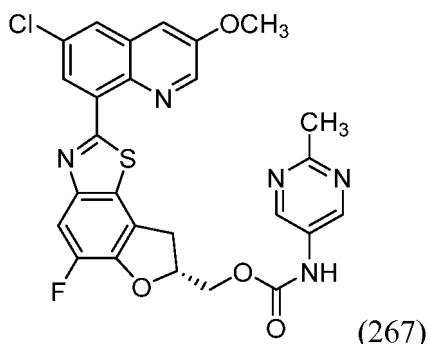
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]
 30 tiazol-7-il)metilo



Intermedio I-41 (15 mg, 0,047 mmol), Se disolvieron el Intermedio I-42 (18,4 mg, 0,047 mmol) y PdCl₂(dppf) (2,06 mg,
 35 2,82 µmol) en 1,4-dioxano (469 µl) y Na₂CO₃ (2 M, 211 µl, 0,422 mmol) y se calentó a 100 °C. Después de 1 hora, la
 mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se
 secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al
 45 45-85 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 266 (5,5 mg, 0,010 mmol, 21 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17
 (s a, 1H), 8,90 (s a, 1H), 8,76 (s a, 2H), 8,63 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,68 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,18 (d,
 40 J=8,5 Hz, 1H), 4,65 (d, J=12,5 Hz, 2H), 4,55-4,43 (m, 2H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,58 (s, 3H); CL-EM: método
 H, TR = 1,22 min, EM (IEN) m/z: 550,1 (M+H)⁺; Método HPLC analítico B, pureza del 100 %.

EJEMPLO 267

(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



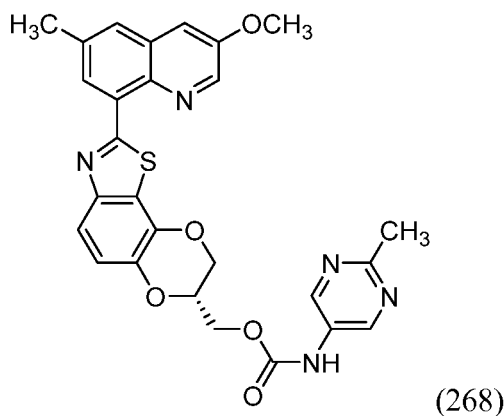
5

Intermedio I-41 (15 mg, 0,047 mmol), Se disolvieron el Intermedio I-45 (18,53 mg, 0,047 mmol) y PdCl₂(dppf) (2,06 mg, 2,82 μmol) en 1,4-dioxano (469 μl) y Na₂CO₃ (2 M, 211 μl, 0,422 mmol) y se calentó a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 0-100 % en 3 minutos) para dar el Ejemplo 267 (3,8 mg, 0,0066 mmol, 14 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,11 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,75 (s a, 2H), 8,65 (s a, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,92 (d, J=10,1 Hz, 1H), 5,44 (s a, 1H), 4,56 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,43 (s a, 1H), 4,00 (s a, 3H), 3,73-3,65 (m, 2H); CL-EM: método H, TR = 1,22 min, EM (IEN) m/z: 552,0 (M+H)⁺; Método HPLC analítico B, pureza del 96 %.

10

15 EJEMPLO 268

(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



20

Intermedio I-46 (15 mg, 0,050 mmol), Se disolvieron el Intermedio I-42 (19,7 mg, 0,050 mmol) y PdCl₂(dppf) (2,2 mg, 3,01 μmol) en 1,4-dioxano (501 μl) y Na₂CO₃ (2 M, 226 μl, 0,451 mmol) y se calentó a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 20-60 % en 15 minutos) para dar el Ejemplo 268 (10,5 mg, 0,019 mmol, 38,4 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s a, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,76 (s a, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J=11,6 Hz, 2H), 4,55-4,41 (m, 2H), 4,31 (dd, J=11,0, 7,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,56 (s a, 3H); CL-EM: método H, TR = 1,24 min, EM (IEN) m/z: 530,1 (M+H)⁺; Método HPLC analítico B, pureza del 97 %.

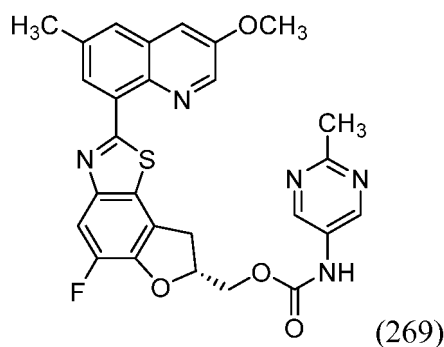
25

30

EJEMPLO 269

(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo

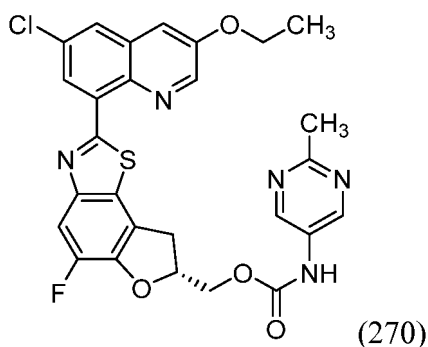
35



Intermedio I-46 (15 mg, 0,050 mmol), Se disolvieron el Intermedio I-45 (19,8 mg, 0,050 mmol) y PdCl₂(dppf) (2,2 mg, 3,01 μmol) en 1,4-dioxano (501 μl) y Na₂CO₃ (2 M, 226 μl, 0,451 mmol) y se calentó a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-90 % en 19 minutos) para dar el Ejemplo 269 (7,5 mg, 0,013 mmol, 27 %): *CL-EM*: método H, TR = 1,25 min, EM (IEN) m/z: 532,2 (M+H)⁺; Método HPLC analítico B, pureza del 98 %.

EJEMPLO 270

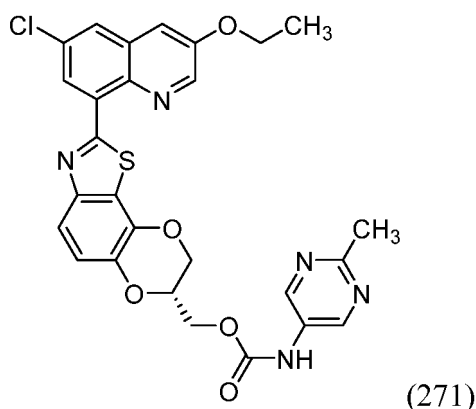
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-etoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio I-48 (15 mg, 0,045 mmol), Se disolvieron el Intermedio I-45 (17,8 mg, 0,045 mmol) y PdCl₂(dppf) (1,97 mg, 2,70 μmol) en 1,4-dioxano (450 μl) y Na₂CO₃ (2 M, 202 μl, 0,405 mmol) y se calentó a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 50-100 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 270 (5,2 mg, 0,009 mmol, 20 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s a, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,67 (s a, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90-7,77 (m, 2H), 5,37 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,48 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,35 (dd, J=12,1,6,6 Hz, 1H), 4,19 (c, J=6,6 Hz, 2H), 3,61 (dd, J=15,7, 9,9 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,39 (t, J=6,7 Hz, 3H) (Un pico enterrado bajo el disolvente); *CL-EM*: método H, compuesto no ionizado; Método HPLC analítico B, pureza del 98 %.

EJEMPLO 271

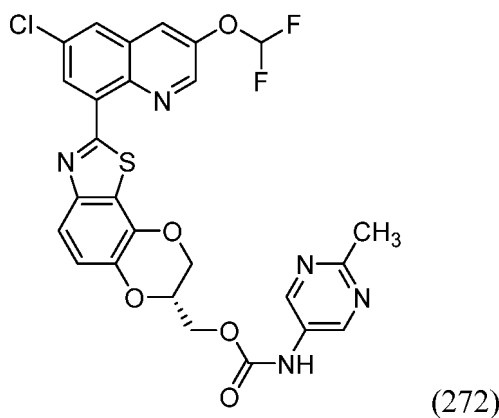
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-etoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



- Intermedio I-48 (15 mg, 0,045 mmol), Se disolvieron el Intermedio I-42 (17,7 mg, 0,045 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,97 mg, 2,70 μmol) en 1,4-dioxano (450 μl) y Na_2CO_3 (2 M, 202 μl , 0,405 mmol) y se calentó a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 50-100 % en 20 minutos), después se volvió a purificar por HPLC preparativa (Método D, B al 45-90 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 271 (3,2 mg, 0,0056 mmol, 12 %): RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,18 (s a, 1H), 8,89 (s a, 1H), 8,77 (s a, 2H), 8,63 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,67 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J=12,2$ Hz, 2H), 4,56-4,42 (m, 2H), 4,36-4,22 (m, 3H), 2,55 (d, $J=3,7$ Hz, 3H), 1,47 (t, $J=6,4$ Hz, 3H); *CL-EM*: método H, TR = 1,09 min, EM (IEN) m/z : 564,4 (M+H) $^+$; Método HPLC analítico B, pureza del 98 %.

EJEMPLO 272

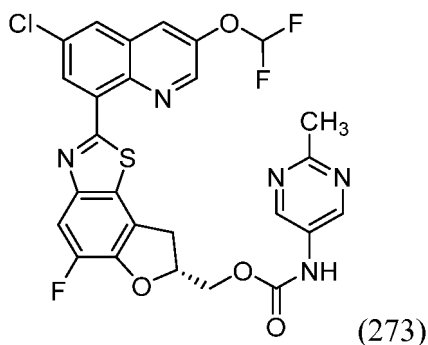
- 15 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-(difluorometoxi)quinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



- 20 Intermedio I-49 (15 mg, 0,042 mmol), Se disolvieron el Intermedio I-42 (16,6 mg, 0,042 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,85 mg, 2,53 μmol) en 1,4-dioxano (422 μl) y Na_2CO_3 (190 μl , 0,380 mmol) y se calentaron a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 45-90 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 272 (3,1 mg, 0,0053 mmol, 12 %): RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,18 (s a, 1H), 9,10 (s a, 1H), 8,77 (d, $J=9,5$ Hz, 3H), 8,35 (s a, 2H), 7,69 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,66-7,33 (m, 1H), 7,20 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J=12,2$ Hz, 2H), 4,56-4,42 (m, 2H), 4,33 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 2,55 (s a, 3H); *CL-EM*: método H, TR = 1,11 min, EM (IEN) m/z : 586,1 (M+H) $^+$; Método HPLC analítico B, pureza del 100 %.

EJEMPLO 273

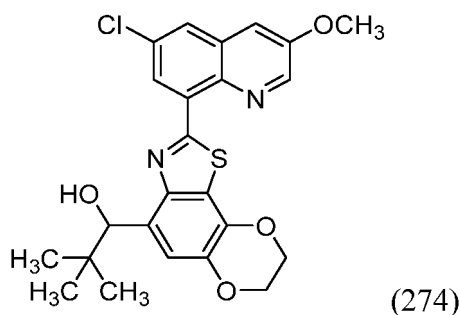
- 30 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-(difluorometoxi)quinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio I-49 (15 mg, 0,042 mmol), Se disolvieron el Intermedio I-45 (16,7 mg, 0,042 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,85 mg, 2,53 μmol) en 1,4-dioxano (422 μl) y Na_2CO_3 (2 M, 190 μl , 0,380 mmol) y se calentó a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 30-90 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 273 (4,3 mg, 0,0073 mmol, 17 %): *CL-EM*: método H, TR = 1,10 min, EM (IEN) *m/z*: 588,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Método HPLC analítico B, pureza del 100 %.

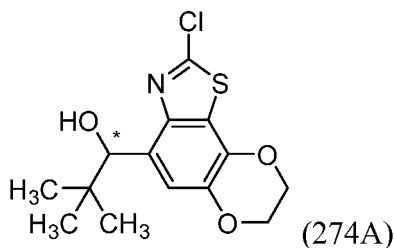
EJEMPLO 274

1-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



Intermedio 274A:

1-(2-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



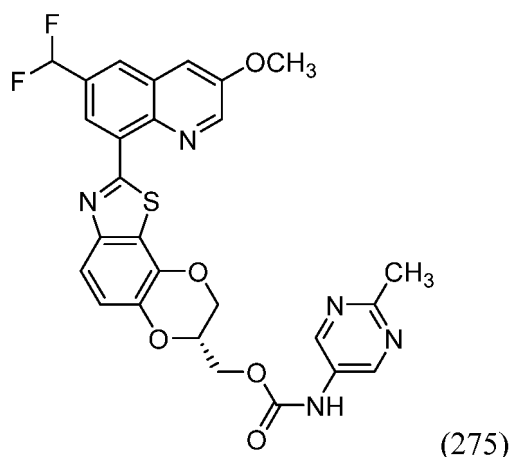
Se purificó el Intermedio 262B (145 mg, 0,462 mmol) por HPLC preparativa quiral (Chiralpak AD, EtOH al 16 %/MeOH (50/50) en heptanos) para dar el Intermedio 274A (pico 2, enantiómero 2, 42,3 mg, 0,135 mmol, 29,2 %) en forma de un aceite transparente (RMN ^1H y CLEM idénticas al Intermedio 262B).

Ejemplo 274:

Intermedio I-41 (15 mg, 0,047 mmol), Se disolvieron el Intermedio 274A (14,7 mg, 0,047 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,06 mg, 2,82 μmol) en 1,4-dioxano (469 μl) y Na_2CO_3 (2 M, 211 μl , 0,422 mmol) y se calentó a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 60-100 % en 22 minutos) para dar el Ejemplo 274 (5,9 mg, 0,013 mmol, 27 %): RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,93 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,35 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,51-4,34 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 0,99-0,88 (m, 9H); *CL-EM*: método H, TR = 1,32 min, EM (IEN) *m/z*: 471,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Método HPLC analítico B, pureza del 100 %.

EJEMPLO 275

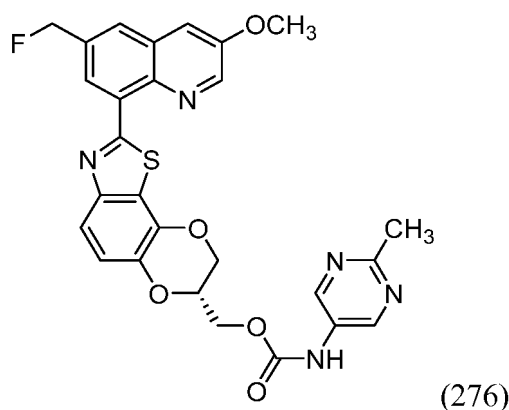
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-(difluorometil)-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



5 Intermedio I-50 (17 mg, 0,051 mmol), Se disolvieron el Intermedio I-42 (19,9 mg, 0,051 mmol) y PdCl₂(dppf) (2,23 mg, 3,04 μmol) en 1,4-dioxano (507 μl) y Na₂CO₃ (2 M, 228 μl, 0,457 mmol) y se calentó a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 40-80 % en 20 minutos), después se volvió a purificar por HPLC preparativa (Método D, B al 40-80 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 275 (0,5 mg, 0,0008 mmol, 1,6 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,21 (s a, 1H), 9,01 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,78 (s a, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,70 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,54-7,28 (m, 1H), 7,19 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,67 (d, J=11,3 Hz, 2H), 4,58-4,42 (m, 2H), 4,34 (dd, J=11,3, 7,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,57-2,54 (s, 3H); CL-EM: Compuesto no ionizado; Método HPLC analítico B, pureza del 94 %.

15 EJEMPLO 276

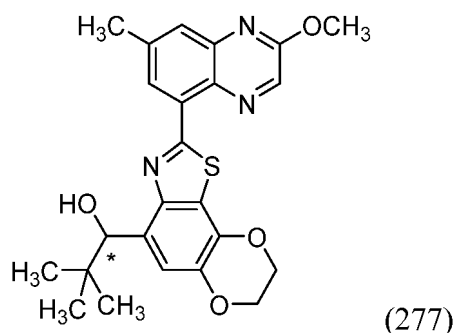
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-(fluorometil)-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



20 Intermedio I-51 (12 mg, 0,038 mmol), Se disolvieron el Intermedio I-42 (14,9 mg, 0,038 mmol) y PdCl₂(dppf) (1,66 mg, 2,27 μmol) en 1,4-dioxano (378 μl) y Na₂CO₃ (2 M, 170 μl, 0,341 mmol) y se calentó a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método D, B al 30-70 % en 20 minutos) para dar el Ejemplo 276 (0,6 mg, 0,001 mmol, 2,8 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s a, 1H), 8,88 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,77 (d, J=7,9 Hz, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,27-7,01 (m, 3H), 4,66 (d, J=11,0 Hz, 2H), 4,57-4,43 (m, 2H), 4,33 (dd, J=11,3, 7,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,56 (s, 3H); CL-EM: Compuesto no ionizado; Método HPLC analítico B, pureza del 95 %.

30 EJEMPLO 277

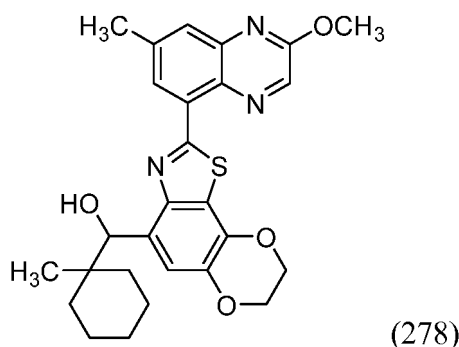
1-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



Se purificó adicionalmente el Ejemplo 262 (0,027 g, 0,089 mmol) en MeOH al 12 %/CO₂ al 88 % en una ejecución de 30 min, Chiralpak IB, 30 x 250 mm, columna de 5 micrómetros, caudal 85 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C y la detección de UV se estableció en 220 nm para producir el Ejemplo 277 (0,0036 g, 7,57 μmol, rendimiento del 8,49 %): RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,56 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,73 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J=4,2 Hz, 2H), 4,38 (d, J=3,7 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,03 (s, 9H). CL-EM: método H, TR = 1,08 min, EM (IEN) m/z: 452,2 (M+H)⁺. Método HPLC analítico B: pureza del 95 %.

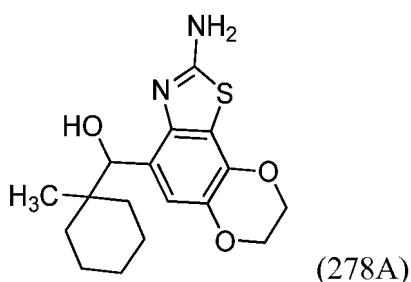
10 EJEMPLO 278

(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)(1-metil ciclohexil)metanol



15 Intermedio 278A:

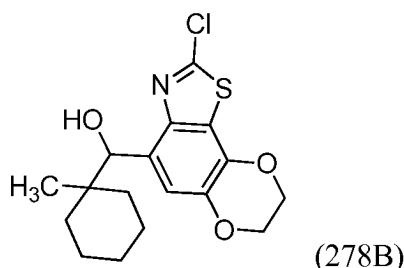
(2-amino-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)(1-metilciclohexil)metanol



Se disolvió el Intermedio I-39 (200 mg, 0,697 mmol) en THF (6965 μl). Se añadió NaH (30,6 mg, 0,766 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió BuLi (363 μl, 0,836 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. Se añadió 1-metilciclohexanocarbaldehído (88 mg, 0,697 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 278A (0,230 g, 0,172 mmol, 25 %). Se usará sin purificación adicional. CL-EM: método H, TR = 0,74 min, EM (IEN) m/z: 335,3 (M+H)⁺.

30 Intermedio 278B:

(2-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)(1-metilciclohexil)metanol



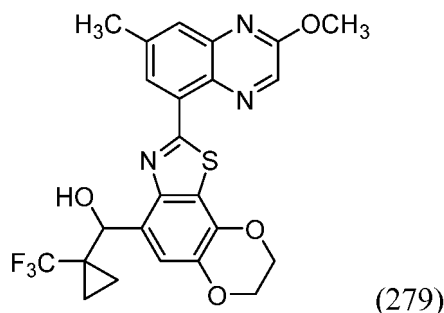
se disolvieron cloruro de cobre (II) (0,157 g, 1,169 mmol) y nitrito de *t*-butilo (0,139 ml, 1,169 mmol) en MeCN (2,75 ml) y se dejaron agitar 10 minutos. Se disolvió el Intermedio 278A (0,230 g, 0,688 mmol) en MeCN (4,13 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, se lavó con NaHCO₃ saturado, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 278B (0,049 g, 0,097 mmol, rendimiento del 14,09 %). Se usará sin purificación adicional en la siguiente etapa. *CL-EM*: método H, TR = 1,28 min, EM (IEN) m/z: 354,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 278:

Se disolvieron el Intermedio I-9 (0,021 g, 0,071 mmol) y el Intermedio 278B (0,025 g, 0,071 mmol) en DMF (0,706 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,46 mg, 4,24 μmol) y la reacción se desgasificó burbujeándose con argón durante 15 minutos. Se añadió una sol. ac. 3 M de Na₂CO₃ (0,024 ml, 0,071 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 50 al 100 % en 12 minutos, después un tiempo de parada de 25 minutos) para producir el Ejemplo 278 (0,00134 g, 2,73 μmol, rendimiento del 3,86 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,54 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,39 (d, J=5,0 Hz, 1H), 5,15 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,49-4,32 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,67-1,46 (m, 5H), 1,44-1,01 (m, 6H), 0,89 (s, 3H). *CL-EM*: método H, TR = 1,44 min, EM (IEN) m/z: 492,1 (M+H)⁺. Método HPLC analítico B: pureza del 100 %.

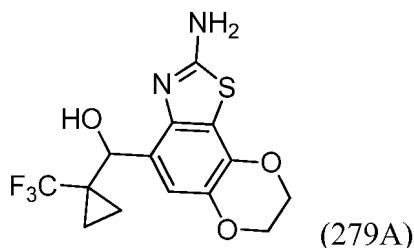
EJEMPLO 279

25 (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclopropil)metanol



30 Intermedio 279A:

(2-amino-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil) ciclopropil)metanona



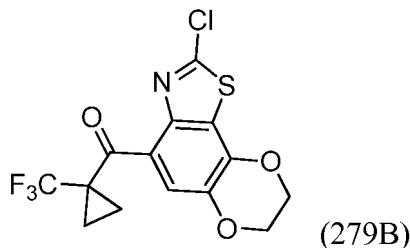
Se disolvió el Intermedio I-39 (200 mg, 0,697 mmol) en THF (6965 μl). Se añadió NaH (30,6 mg, 0,766 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió BuLi (363 μl, 0,836 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. Se añadió 1-(trifluorometil)ciclopropano-carboxilato de metilo (117 mg, 0,697 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 279A (0,240 g, 0,314 mmol, 45 %). Se usará sin purificación adicional. *CL-EM*: método H, TR = 0,75 min, EM (IEN) m/z: 345,1 (M+H)⁺.

5

Intermedio 279B:

(2-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil) ciclopropil)metanona



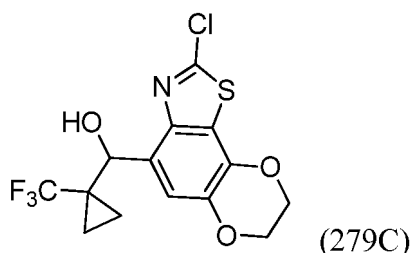
10

se disolvieron cloruro de cobre (II) (0,159 g, 1,185 mmol) y nitrito de *t*-butilo (0,141 ml, 1,185 mmol) en MeCN (2,79 ml) y se dejaron agitar 10 minutos. Se disolvió el Intermedio 279A (0,240 g, 0,697 mmol) en MeCN (4,18 ml) y se añadió la solución de cobre. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el Intermedio 279B (0,0635 g, 0,087 mmol, rendimiento del 12,52 %). Se usará sin purificación adicional en la siguiente etapa. *CL-EM*: método H, TR = 1,12 min, EM (IEN) m/z: 364,0 (M+H)⁺.

15

Intermedio 279C:

(2-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil) ciclopropil)metanol



25

Se disolvió el Intermedio 279B (0,064 g, 0,176 mmol) en MeOH (1,760 ml) seguido de la adición de NaBH₄ (6,66 mg, 0,176 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir el Intermedio 279C (0,057 g, 0,078 mmol, rendimiento del 44,3 %). *CL-EM*: método H, TR = 1,08 min, EM (IEN) m/z: 366,1 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 279:

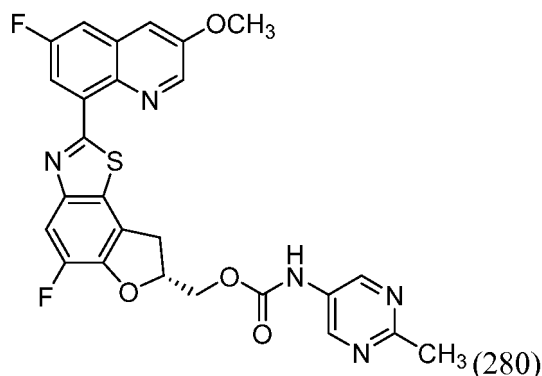
Se disolvieron el Intermedio 1-9 (0,016 g, 0,055 mmol) y el Intermedio 279C (0,020 g, 0,055 mmol) en DMF (0,547 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,68 mg, 3,28 μmol) y la reacción se desgasificó burbujeándose con argón durante 15 minutos. Se añadió una sol. ac. 3 M de Na₂CO₃ (0,018 ml, 0,055 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 50 al 100 % en 15 minutos, después un tiempo de parada de 5 minutos) para producir el Ejemplo 279 (0,0017 g, 3,28 μmol, rendimiento del 5,99 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,87 (d, J=5,2 Hz, 1H), 5,78 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,48-4,34 (m, 4H), 4,06 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,25-1,14 (m, 2H), 0,91 (s, 2H), 0,53 (d, J=8,9 Hz, 1H). *CL-EM*: método H, TR = 1,29 min, EM (IEN) m/z: 504,1 (M+H)⁺. Método HPLC analítico B: pureza del 97 %.

40

EJEMPLO 280

45

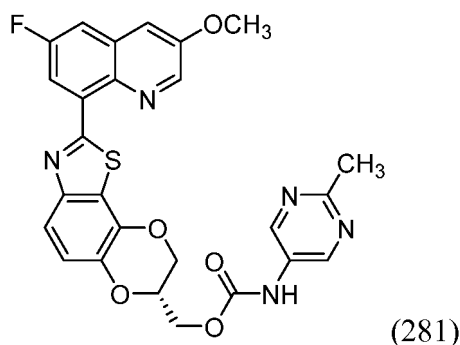
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(6-fluoro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Se disolvieron el Intermedio I-52 (0,010 g, 0,033 mmol) y el Intermedio 1-45 (0,013 g, 0,033 mmol) en DMF (0,330 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,5 mg, 1,98 μmol) y la reacción se desgasificó burbujeándose con argón durante 15 minutos. Se añadió una sol. ac. 3 M de Na₂CO₃, (0,015 ml, 0,055 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 30 al 70 % en 20 minutos, después un tiempo de parada de 5 minutos) para producir el Ejemplo 280 (0,005 g, 8,78 μmol, rendimiento del 26,6 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s a, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,70 (s a, 2H), 8,44 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,85 (d, J=11,0 Hz, 2H), 5,40 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,56-4,33 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,64 (dd, J=15,3, 10,1 Hz, 1H), 3,40-2,87 (m, 1H), 2,50 (s a, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,03 min, EM (IEN) m/z: 536,2 (M+H)⁺. Método HPLC analítico B: pureza del 98 %.

EJEMPLO 281

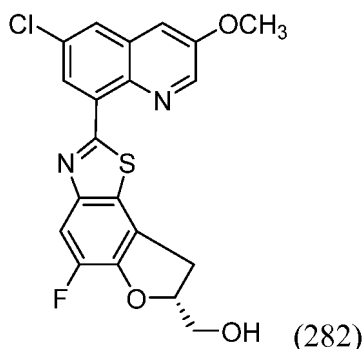
(2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-fluoro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



Se disolvieron el Intermedio I-52 (0,010 g, 0,033 mmol) y el Intermedio 1-42 (0,013 g, 0,033 mmol) en DMF (0,330 ml). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,5 mg, 1,98 μmol) y la reacción se desgasificó burbujeándose con argón durante 15 minutos. Se añadió una sol. ac. 3 M de Na₂CO₃, (0,015 ml, 0,055 mmol) y la reacción se desgasificó durante 5 minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Método D, B del 30 al 70 % en 20 minutos, después un tiempo de parada de 5 minutos) para producir el Ejemplo 281 (0,0017 g, 3,19 μmol, rendimiento del 9,7 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s a, 1H), 8,89 (s a, 1H), 8,77 (s a, 2H), 8,50 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,91 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J=12,5 Hz, 2H), 4,56-4,44 (m, 2H), 4,32 (t, J=9,0 Hz, 1H), 4,01 (s a, 3H), 2,58-2,55 (m, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,02 min, EM (IEN) m/z: 534,1 (M+H)⁺. Método HPLC analítico B: pureza del 100 %.

EJEMPLO 282

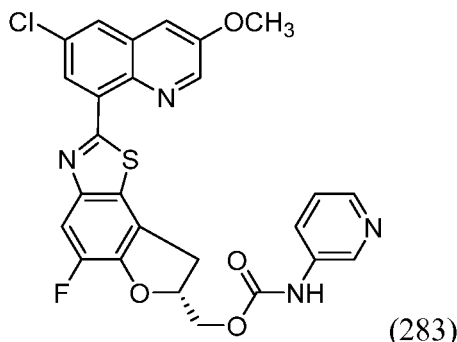
(R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Una solución del Intermedio I-41 (63,0 mg, 0,197 mmol) y el Intermedio 145D (60 mg, 0,197 mmol) en tolueno/EtOH (3:1) (2,5 ml) se añadió a un aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (8,06 mg, 9,86 μmol). La mezcla se lavó abundantemente con argón durante 1 min. A esto se le añadió Na_2CO_3 1,5 M (0,278 ml, 0,434 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 45 min. La HPLC indicó una finalización de reacción. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 5 % al 75 % en hexano durante 15 min usando un cartucho de 12 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el producto en bruto (60 mg), el cual se trituró en MeOH, se centrifugó y se recogió el sólido para dar el Ejemplo 282 (36 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 43,8 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (s a, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,88 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J=17,4$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,81-3,64 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,55 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 0,800 min, EM (IEN) m/z: 417,00 y 419,00 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

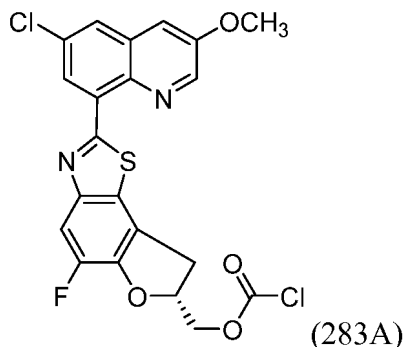
EJEMPLO 283

piridin-3-ilcarbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 283A:

cloroformiato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



A una suspensión del Ejemplo 282 (36 mg, 0,086 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,247 ml, 0,345 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 min. Se añadió DIEA (0,045 ml, 0,259 mmol). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 40 min. El disolvente se retiró completamente a alto vacío para dar el Intermedio 283A (41,4 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

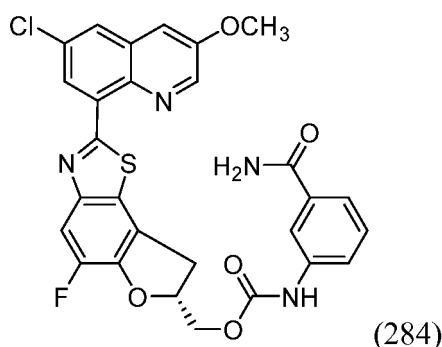
CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,13 min, EM (IEN) m/z : 479,00 y 481,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 283:

- 5 Se disolvió piridin-3-amina (8,25 mg, 0,088 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,028 ml, 0,351 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 283A (21 mg, 0,044 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano. La mezcla se disolvió en una mezcla de THF/DMSO (1:2, 6 ml), y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-100 % durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 283 (20 mg, rendimiento del 82 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (s a, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,46 (s a, 1H), 5,45 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J=12,2$ Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,00 (s a, 3H), 3,74-3,64 (m, 1H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 1,99 min, EM (IEN) m/z : 537,20 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

EJEMPLO 284

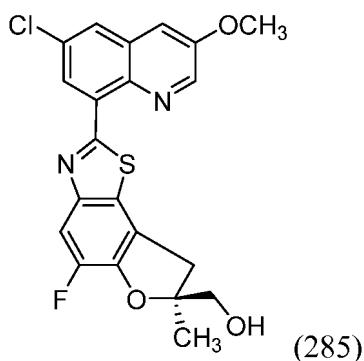
(3-carbamoilfenil)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



- Se disolvió 3-aminobenzamida (11,93 mg, 0,088 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,028 ml, 0,351 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 283A (21 mg, 0,044 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1,0 N (0,6 ml). Se retiró el diclorometano. La mezcla se disolvió en una mezcla de THF/DMSO (1:2, 7 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-90 % durante 22 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 284 (1,1 mg, rendimiento del 4,3 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s a, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,59 (s a, 1H), 7,48 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,31 (s a, 2H), 5,45 (s a, 1H), 4,53 (d, $J=12,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,33 (d, $J=4,0$ Hz, 1H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,26 min, EM (IEN) m/z : 579,00 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

EJEMPLO 285

(S)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metanol

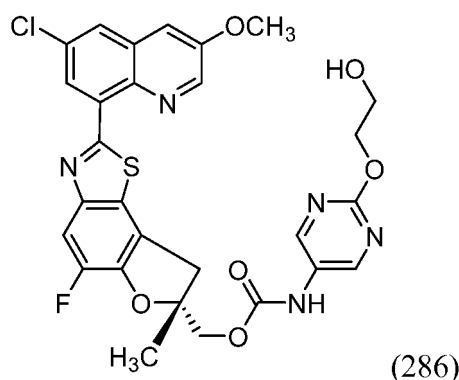


- Una solución del Intermedio I-41 (49,0 mg, 0,153 mmol) y el Intermedio 172A (35 mg, 0,128 mmol) en tolueno/EtOH (3:1) (1,8 ml) se añadió a un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5,22 mg, 6,39 μmol). La mezcla se lavó abundantemente con argón durante 1 min. A esto se le añadió Na₂CO₃ (2,0 M, 0,170 ml, 0,256 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 45 min. La HPLC indicó una finalización de reacción. La mezcla de reacción se

diluyó con EtOAc/salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 50-100 % durante 22 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 285 (6,7 mg, rendimiento del 12 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,66-3,56 (m, 1H), 4,55-3,45 (m, 2 H), 3,18 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 1,49 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,35 min, EM (IEN) m/z : 431,25 (M+H) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 99 %.

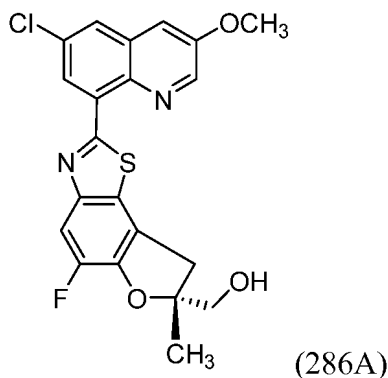
10 EJEMPLO 286

(2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



Intermedio 286A:

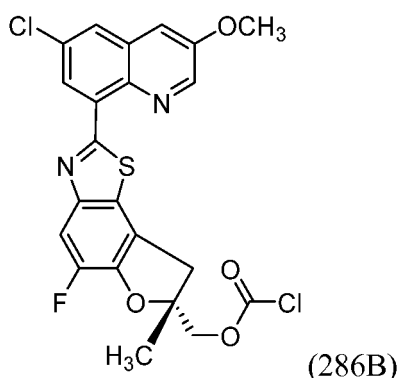
(R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



Una solución del Intermedio I-41 (169 mg, 0,620 mmol) y el Intermedio 181A (175 mg, 0,64 mmol) en tolueno/EtOH (3:1) (9 ml) se añadió a $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20,26 mg, 0,025 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con argón durante 1 min. A esto se le añadió Na_2CO_3 (2,0 M, 0,70 ml, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en THF, THF del 0 % al 85 % en diclorometano durante 15 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron, y se trituraron en MeOH para producir el Intermedio 286A (37 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 13,85 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,11 min, EM (IEN) m/z : 431,4 y 433,4 (M+H) $^+$.

Intermedio 286B:

cloroformiato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo



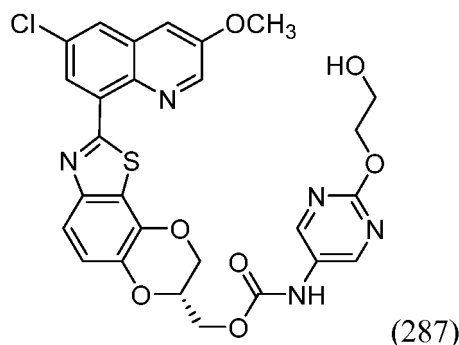
A una suspensión del Intermedio 286A (37 mg, 0,086 mmol) en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,245 ml, 0,343 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 1 min. Se añadió DIEA (0,045 ml, 0,258 mmol). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 40 min, momento en el cual la HPLC y la CLEM indicaron que la reacción había finalizado. El disolvente se retiró completamente a alto vacío para dar el Intermedio 286B (42 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,17 min, EM (IEN) m/z: 492,95 y 494,95 (M+H)⁺.

Ejemplo 286:

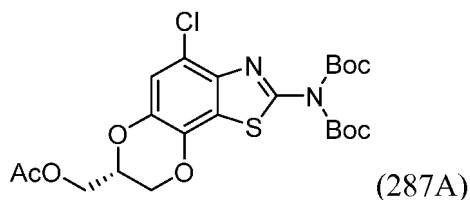
Se disolvió el Intermedio I-57 (32,8 mg, 0,122 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,052 ml, 0,649 mmol) y DIEA (0,042 ml, 0,243 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 286B (40 mg, 0,081 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se secó a alto vacío durante 1 h, después se trató con THF (1,5 ml) y 3 ml de 20:1 de MeOH/HCl concentrado a temperatura ambiente durante 1,5 h. La HPLC y la CLEM indicaron una desprotección completa del grupo sililo. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en THF/DMSO (1:1,3 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-90 % durante 22 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 286 (24 mg, rendimiento del 49 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s a, 1H), 8,59 (s a, 2H), 8,53 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,81 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,39 (s a, 2H), 4,23 (s a, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,31 (d, J=16,2 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,26 min, EM (IEN) m/z: 612,1 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 287

(2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo



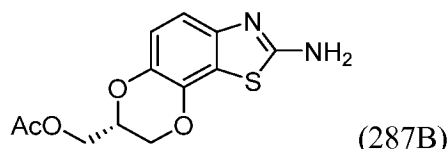
Intermedio 287A: [(11R)-4-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-7-cloro-10,13-dioxa-3-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,6}]]trideca-1,4,6,8-tetraen-11-il]macetato de etilo



A una suspensión del Intermedio 25F (1,0 g, 3,18 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió (Boc)₂O (2,213 ml, 9,53 mmol) en 1,0 ml de DMC y DMAP (0,039 g, 0,318 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y se cargó en una columna ISCO de 120 g, la cual se eluyó con EtOAc al 0-100 %/hexanos durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para producir el Intermedio 287A (1,5 g, 2,91 mmol, rendimiento del 92 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,07 (s, 1H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,38-4,31 (m, 2H), 4,19 (dd, J=11,3, 7,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,59 (s, 18H); CL-EM: método C, TR = 2,39 min, EM (IEN) m/z: 515 (M+H)⁺.

Intermedio 287B:

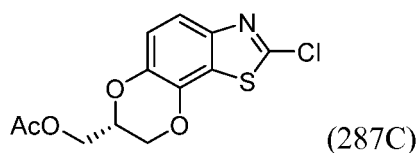
(R)-(2-amino-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



Se cerraron herméticamente Pd(OAc)₂ (0,170 g, 0,757 mmol), 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (0,452 g, 1,515 mmol) en un vial de microondas y se desgasificaron 5 veces. Se añadió MeOH (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una suspensión del Intermedio 287A (3,9 g, 7,57 mmol) y formiato sódico (1,545 g, 22,72 mmol) en THF (12 ml) y MeOH (68 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 min, se cerró herméticamente y se calentó a reflujo a 85 °C en un baño de aceite durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se cargó directamente en una columna ISCO de 330 g, la cual se eluyó con EtOAc al 0-100 % en 60 min. Se obtuvieron dos productos principales. El pico que eluyó en primer lugar fue [(11R)-4-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-10,13-dioxa-3-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0^{2,6}]]trideca-1,4,6,8-tetraen-11-il]macetato de etilo (0,9 g, 1,311 mmol, rendimiento del 17,31 %); CL-EM: método H, TR = 2,38 min, EM (IEN) (m/z) 481[M+H]⁺. El pico que eluyó en segundo lugar fue (R)-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo (1,89 g, 4,97 mmol, rendimiento del 65,6 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,39 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,51-4,32 (m, 4H), 4,20 (dd, J=11,8, 7,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,59 (s, 9H). CL-EM: método H, TR = 2,21 min, EM (IEN) (m/z) 381[M+H]⁺. Los dos productos anteriores se disolvieron en 30 ml de DCM. Se añadió TFA (29,2 ml, 379 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró y el producto en bruto se diluyó por EtOAc, se lavó con K₂HPO₄ 1,5 M, salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir el Intermedio 287B (1,8 g). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,10 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,05 (s a, 2H), 4,50-4,32 (m, 4H), 4,18 (dd, J=11,2, 7,0 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 1,45 min, EM (IEN) (m/z) 270[M+H]⁺.

Intermedio 287C:

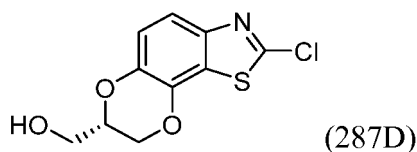
(R)-(2-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)macetato de etilo



A una suspensión del Intermedio 287B (1,5 g, 4,55 mmol) en acetonitrilo seco (80 ml) se le añadió CuCl₂ (1,040 g, 7,73 mmol), seguido de nitrito de *tert*-butilo (1,052 ml, 7,96 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró acetonitrilo al vacío, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2X), K₂HPO₄ 1,5 N, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó en una columna ISCO eluyendo con EtOAc del 0 % al 70 % en hexano dante 45 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 287C (1,3 g, 4,34 mmol, rendimiento del 95 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,48 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,59-4,41 (m, 2H), 4,40-4,33 (m, 2H), 4,21 (dd, J=11,3, 7,2 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H). CL-EM: método H, TR = 2,03 min, EM (IEN) (m/z) 299,9 [M+H]⁺.

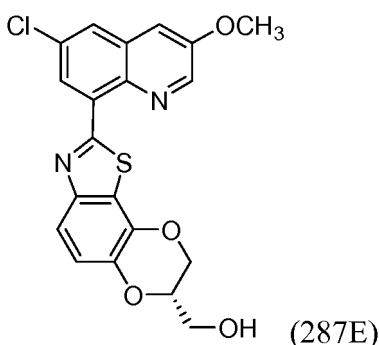
Intermedio 287D:

(S)-(2-cloro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



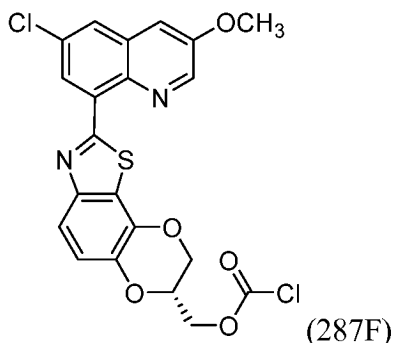
Al Intermedio 287C (1,5 g, 5,00 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (2 ml) enfriado con un baño de hielo se le añadió NaOH 1,0 N (7,51 ml, 7,51 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h, después se diluyó con EtOAc/THF/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el Intermedio 287D (430 mg, 1,423 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,48 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,47 (dd, J=11,0, 2,0 Hz, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 4,31-4,22 (m, 1H), 4,05-3,86 (m, 2H), 1,90 (t, J=6,4 Hz, 1H). CL-EM: método H, TR = 1,89 min, EM (IEN) (m/z) 258,0 [M+H]⁺.

Intermedio 287E: (S)-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol



Una mezcla de Intermedio I-41A (200 mg, 0,734 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (242 mg, 0,954 mmol), acetato potásico (216 mg, 2,202 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (23,97 mg, 0,029 mmol) en dioxano (8 ml) se desgasificó burbujeándose argón durante 5 min. Después, se calentó a 105 °C en un baño de aceite durante 4,0 h. La HPLC indicó una finalización de reacción. Se añadió el Intermedio 287D (150 mg, 0,362 mmol, rendimiento del 49,3 %), seguido de carbonato sódico 1,5 M (1,345 ml, 2,018 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C en un baño de aceite durante 2,0 h. La HPLC indicó una finalización de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/salmuera. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se disolvió en THF y se purificó por cromatografía en columna (2X). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargándose en THF, THF del 0 % al 85 % en diclorometano durante 15 min usando un cartucho de 40 g de gel de sílice). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para producir el Intermedio 287E (150 mg, 0,362 mmol, rendimiento del 49,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,05 min, EM (IEN) m/z: 415,3 y 417,3 (M+H)⁺.

Intermedio 287F: cloroformiato de (R)-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



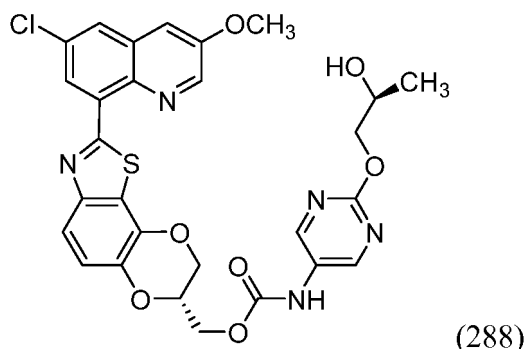
A una suspensión del Intermedio 287E (35 mg, 0,084 mmol) en THF (2,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,241 ml, 0,337 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando durante 1 min. Se añadió DIEA (0,044 ml, 0,253 mmol). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 40 min. El disolvente se retiró a alto vacío para dar el Intermedio 287F (40 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 1,14 min, EM (IEN) m/z: 476,95 y 478,95 (M+H)⁺.

Ejemplo 287:

Se disolvió el Intermedio I-57 (33,9 mg, 0,126 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,054 ml, 0,670 mmol) y DIEA (0,044 ml, 0,251 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 287F (40 mg, 0,084 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se secó a alto vacío durante 1 h, después se trató con THF (2,5 ml) y 3 ml de 20:1 de MeOH/HCl concentrado a temperatura ambiente durante 1,5 h. La HPLC y la CLEM indicaron una desprotección completa del grupo sililo. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en THF/DMSO (1:1, 3 ml), se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 40-80 % durante 22 min, después una parada de 2 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 287 (10 mg, rendimiento del 19 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,63 (s a, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,64 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,68-4,61 (m, 2H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,34-4,25 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,71 (s a, 1H), 3,62-3,56 (m, 2H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,24 min, EM (IEN) m/z: 596,0 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 97,3 %.

EJEMPLO 288

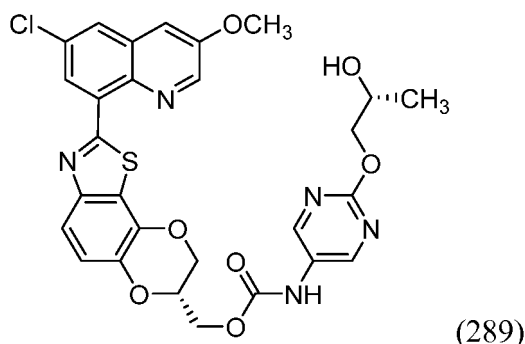
(2-((S)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de ((R)-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo



Se disolvió el Intermedio I-58 (30,3 mg, 0,107 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,046 ml, 0,570 mmol) y DIEA (0,037 ml, 0,214 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 287F (34 mg, 0,071 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml). Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se secó a alto vacío durante 1 h, después se trató con THF (2,0 ml) y 2,5 ml de 20:1 de MeOH/HCl concentrado a temperatura ambiente durante 1,5 h. La HPLC y la CLEM indicaron una desprotección completa del grupo sililo. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en THF/DMSO (1:1,3 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-90 % durante 22 min, después una parada de 5 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 288 (23 mg, rendimiento del 52 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s a, 1H), 8,88 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,64 (s a, 2H), 8,60 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,71-4,63 (m, 2H), 4,54-4,42 (m, 2H), 4,32 (dd, J=11,0, 7,6 Hz, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,14 (d, J=6,4 Hz, 3H); CLEM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,21 min, EM (IEN) m/z: 610,0(M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 96 %.

EJEMPLO 289

(2-((R)-2-hidroxiopropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de ((R)-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo

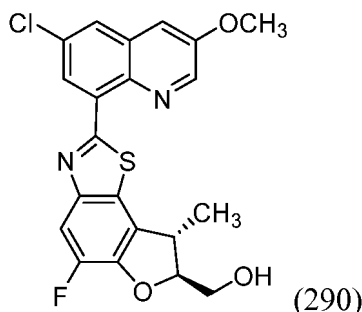


Se disolvió el Intermedio I-59 (30,3 mg, 0,107 mmol) en DCM (1,0 ml) junto con piridina (0,046 ml, 0,570 mmol) y DIEA (0,037 ml, 0,214 mmol). Se añadió gota a gota el Intermedio 287F (34 mg, 0,071 mmol) en 2 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (0,5 ml).

Se retiró todo el disolvente al vacío. El producto en bruto se secó a alto vacío durante 1 h, después se trató con THF (2,0 ml) y 2,5 ml de 20:1 de MeOH/HCl concentrado a temperatura ambiente durante 1,5 h. La HPLC y la CLEM indicaron una desprotección completa del grupo sililo. El disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en THF/DMSO (1:1,3 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa (método C, B al 45-85 % durante 25 min, después una parada de 4 min a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir el Ejemplo 289 (3,8 mg, 6,23 μ mol, rendimiento del 8,74 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,03 (s a, 1H), 8,88 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,64 (s a, 2H), 8,60 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,71-4,62 (m, 2H), 4,54-4,42 (m, 2H), 4,32 (dd, $J=11,3, 7,3$ Hz, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97-3,94 (m, 1H), 1,14 (d, $J=6,4$ Hz, 3H); CL-EM: método C, B del 2 al 98 %. TR = 2,22 min, EM (IEN) m/z : 610,1 ($M+H$) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 290

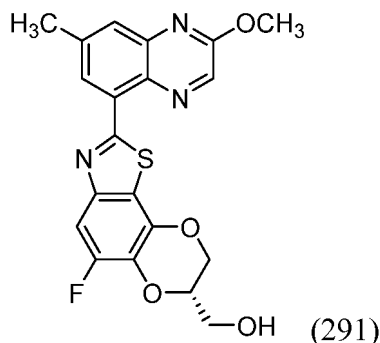
((7S,8S)-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol



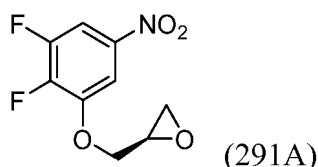
Al Intermedio I-41 (12,88 mg, 0,054 mmol), Intermedio 238B (13,5 mg, 0,049 mmol) y al aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,772 mg, 2,170 μ mol) se les añadió dioxano (0,4 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (99 μ l, 1,5 M, 0,148 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 100 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora. La CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en 2 ml de DMSO el cual se purificó mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 55-95 % durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta el Ejemplo 290 (11 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 51,8 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,87 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,65 (s a, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,84-3,69 (m, 3H), 1,51 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,35 min, EM (IEN) m/z : 453,1 ($M+H$) $^+$. Pureza de HPLC analítica (método B): 100 %.

EJEMPLO 291

(S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol

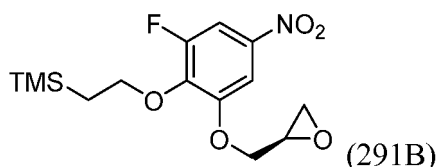


Intermedio 291A: (R)-2-((2,3-difluoro-5-nitrofenoxi)metil)oxirano



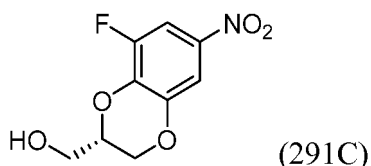
A una solución de 2,3-difluoro-5-nitrofenol (1,7 g, 9,71 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron 3-nitrobencenosulfonato de (R)-oxiran-2-ilmetilo (2,77 g, 10,68 mmol) y Cs_2CO_3 (9,49 g, 29,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM indicó una finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexanos durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 291A (1,75 g, 7,57 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,96-7,60 (m, 2H), 4,51 (dd, $J=11,3$, 2,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, $J=11,4$, 5,9 Hz, 1H), 3,51-3,32 (m, 1H), 2,97 (t, $J=4,5$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J=4,7$, 2,5 Hz, 1H). RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -131,89 (d, $J=19,5$ Hz, 1F), -146,12 (d, $J=19,5$ Hz, 1F). CL-EM: método C, TR = 1,74 min, EM (IEN) m/z : ausente ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 291B: (R)-(2-(2-fluoro-4-nitro-6-(oxiran-2-ilmetoxi)fenoxi)etil) trimetilsilano



A una solución del Intermedio 291A (1,75 g, 7,57 mmol, rendimiento del 78 %) en THF (30 ml) se le añadieron 2-(trimetilsilil)etanol (1,579 ml, 11,03 mmol) y KHDMS (8,83 ml, 1 M, 8,83 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se neutralizó con HCl 1,0 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 120 g eluyendo con EtOAc del 0-60 %/hexanos durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 291B (2,42 g, 7,35 mmol, rendimiento del 100 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,71 (dd, $J=10,3$, 2,6 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 4,42 (dd, $J=11,2$, 2,6 Hz, 1H), 4,39-4,30 (m, 2H), 4,03 (dd, $J=11,2$, 5,9 Hz, 1H), 3,48-3,36 (m, 1H), 2,95 (t, $J=4,4$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J=4,8$, 2,6 Hz, 1H), 1,22-1,13 (m, 2H), 0,08 (s, 9H). RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -125,72 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 2,27 min, EM (IEN) m/z : 352 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

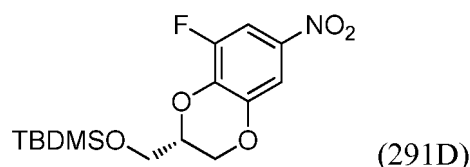
Intermedio 291C: (S)-(8-fluoro-6-nitro-2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-2-il)metanol



A una solución del Intermedio 291B (2,42 g, 7,35 mmol) en THF (20 ml) se le añadió TBAF (22,04 ml, 1 M, 22,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC y la CLEM indicaron la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La muestra en bruto se purificó con una columna ISCO de 80 g eluyendo con EtOAc del 0-100 %/hexanos durante 40 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 291C (1,35 g, 5,89 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,74-7,56 (m, 2H), 4,46 (dd, $J=11,7$, 2,4 Hz, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H). RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -131,73 (s, 1F). CL-EM: método C, TR = 1,53 min, EM (IEN) m/z : 230,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 291D:

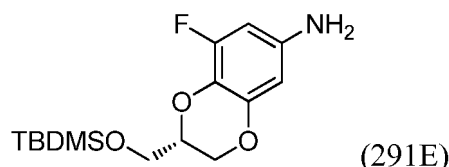
(R)-*terc*-butil((8-fluoro-6-nitro-2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-2-il)metoxi)dimetilsilano



A una solución en agitación de Intermedio 291C (1,35 g, 5,89 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (1,332 g, 8,84 mmol) e imidazol (0,722 g, 10,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM y la TLC indicaron una finalización de la reacción. La mezcla se repartió entre EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 80 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 15 min de EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el Intermedio 291D (1,85 g, 5,39 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,78-7,51 (m, 2H), 4,44 (dd, J=11,7, 2,4 Hz, 1H), 4,39-4,25 (m, 1H), 4,20 (dd, J=11,6, 6,9 Hz, 1H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,92-3,77 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (d, J=4,4 Hz, 6H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -132,01 (s, 1F). CLEM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 2,42 min, EM (IEN) m/z: 344,2 (M+H)⁺.

Intermedio 291E:

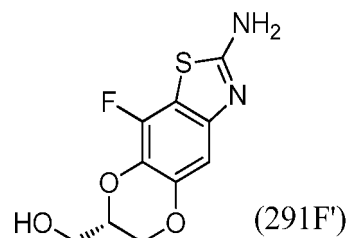
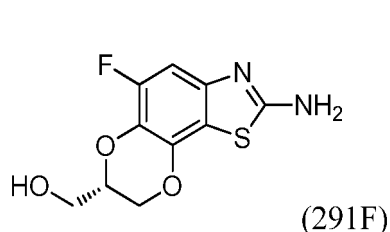
(R)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-8-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina



A una solución del Intermedio 291D (1,6 g, 4,66 mmol) en MeOH (20 ml) y THF (2 ml) enfriada en un baño de agua se le añadieron cloruro de amonio (3,99 g, 74,5 mmol) y polvo de Zn (2,437 g, 37,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,0 h. La CLEM y la TLC indicaron la finalización de la reacción. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc/KH₂PO₄ 1,5 M y se agitó a temperatura ambiente durante 3 min. La mezcla se filtró a través de una capa de celite húmedo para retirar material insoluble. La filtración se recogió, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice que se eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos. la fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Intermedio 291E (1,45 g, 4,63 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,08 (dd, J=11,9, 2,6 Hz, 1H), 6,04-6,02 (m, 1H), 4,32 (dd, J=11,2, 2,2 Hz, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,93 (dd, J=10,7, 4,5 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=10,8, 7,3 Hz, 1H), 0,93-0,85 (m, 9H), 0,13-0,02 (m, 6H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -135,99 (s, 1F). CL-EM: método B, TR = 3,41 min, EM (IEN) m/z: 314,1 (M+H)⁺.

Intermedio 291F:

(S)-(2-amino-5-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol e Intermedio 291F': (S)-(2-amino-9-fluoro-6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':4,5]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol

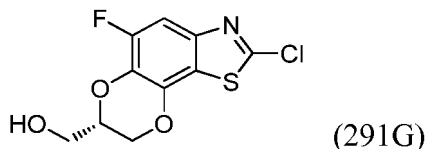


Al Intermedio 291E (650 mg, 2,074 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió tiocianato de amonio (174 mg, 2,281 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota tribromuro de benciltrimetilamonio (809 mg, 2,074 mmol) en acetonitrilo (2 ml) (5 min). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, seguido de calentamiento a 55 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc/bicarbonato sódico saturado. El material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica del filtrado se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, la muestra en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación. La TLC y la RMN indicaron una mezcla de regioisómeros del Intermedio 291F y el

291F' (531 mg, 2,072 mmol, rendimiento del 100 %). CL-EM: método C, TR = 1,08 min, EM (IEN) (m/z): 257,1 [M+1]⁺.

Intermedio 291G:

5 (S)-(2-cloro-5-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol y



10 Se añadió nitrito de *tert*-butilo (0,463 ml, 3,50 mmol) a cloruro de cobre (II) (457 mg, 3,40 mmol) en acetonitrilo seco (4 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una suspensión del Intermedio 291F y el 291F' (531 mg, 2,072 mmol) en acetonitrilo seco (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró acetonitrilo al vacío, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1,0 N. La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 0,5 N (2X), bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se

15 disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice, el cual eluyó con hexanos durante 3 min, después un gradiente de 20 min de EtOAc del 0 % al 70 % en hexanos, se obtuvo una mezcla de regioisómeros (660 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: método C, TR = 1,93 min, EM (IEN) m/z: 276,0 [M+H]⁺. La mezcla de regioisómeros (400 mg, 1,45 mmol) se separó por SFC preparativa (Columna: Lux Cellulose-4, 30x 250 mm, 5 micrómetros, Fase móvil: MeOH al 10 %/CO₂ al 80 %, Condiciones de flujo: 100 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C, Longitud de onda del detector: 220 nm, Detalles de Inyección: 0,65 ml de ~20 mg/ml en MeOH). Se obtuvo el Intermedio 291G (1^{er} pico, TR = 9,25 min, 140 mg, 0,508 mmol, rendimiento del 35,0 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,36 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 4,11-4,03 (m, 1H), 4,00-3,91 (m, 1H), 2,02 (s a, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -135,16 (s, 1F). CL-EM: método C, TR =

20 1,93 min, EM (IEN) m/z: 276,0 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 291:

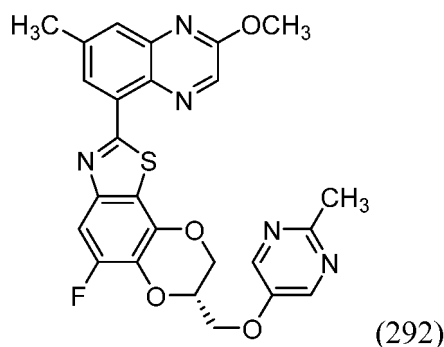
Al Intermedio I-9 (29,3 mg, 0,134 mmol), Intermedio 291G (37 mg, 0,134 mmol) y al aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5,48 mg, 6,71 μmol) se les añadió Tolueno/EtOH (3:1) (1,5 ml). La mezcla se sonicó durante 1 min y se lavó abundantemente con argón. A esto se le añadió carbonato sódico (99 μl, 1,5 M, 0,148 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se cargó sobre en una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 %/DCM durante 20 min. La fracción deseada se recogió y se concentró para dar el Ejemplo 291 en bruto (30 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 43,3 %). La muestra se purificó adicionalmente mediante CL/EM preparativa (Método D: Gradiente: B al 45-90 % durante 25 minutos, después una parada de 4 minutos a B al 100 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J=11,1 Hz, 1H), 4,35 (s a, 1H), 4,31-4,22 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,75 (d, J=4,7 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H). CL-EM: método L, TR = 2,35 min, EM (IEN) m/z: 414 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): 98 %.

30

35

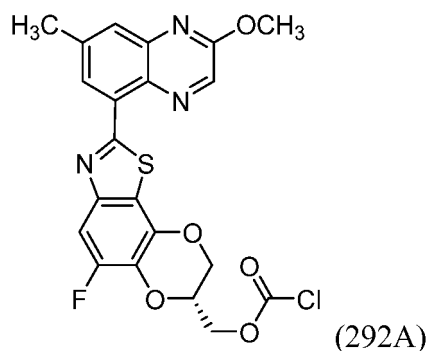
EJEMPLO 292

40 (S)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-ilmetilo



45 Intermedio 292A:

cloroformiato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo



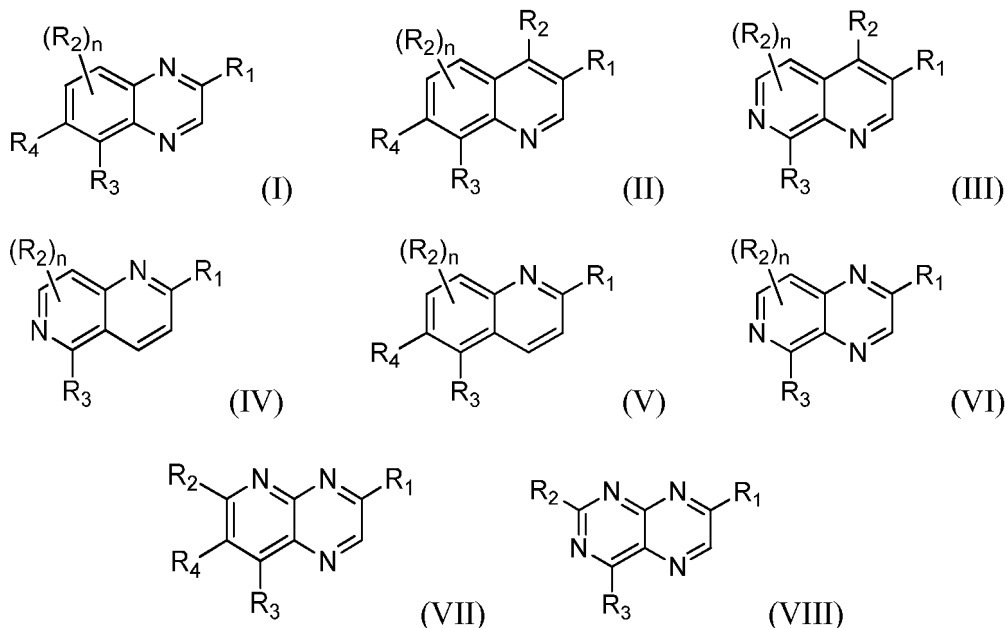
A una solución del Ejemplo 291 (60 mg, 0,0145 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió fosgeno al 15 % en tolueno (0,409 ml, 0,581 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Se añadió DIEA (0,152 ml, 0,871 mmol). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 40 min, momento en el cual la HPLC y la CLEM indicaron la finalización de reacción. El disolvente se retiró a alto vacío para dar el Intermedio 292A (69 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. Se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación. CL-EM: método H, B del 2 al 98 %. TR = 2,25 min, EM (IEN) m/z: 472 y 474 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 292:

Se añadió el Intermedio 292A (69 mg, 0,145 mmo) en diclorometano (2 ml) a una solución de 2-metilpirimidin-5-amina (31,7 mg, 0,290 mmol) y piridina (0,094 ml, 1,161 mmol) en diclorometano (2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el cual la CLEM y la HPLC indicaron una finalización de reacción. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0,5 N (2 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó con una columna ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-100 %/DCM durante 20 min. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para dar 20 mg del producto deseado. El producto se purificó adicionalmente usando una HPLC preparativa (método A, B al 65-100 % durante 10 minutos, después una parada de 2 minutos a B al 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación, después se liofilizaron para producir el Ejemplo 292 (35 mg, rendimiento del 34,6 %) en forma de un liofilizado de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,77 (s, 2H), 8,63 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (d, J=10,8 Hz, 1H), 6,86-6,75 (m, 1H), 4,65 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,60-4,54 (m, 3H), 4,36 (dd, J=11,6, 6,7 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -136,02 (s, 1F). CL-EM: método H, B del 0 al 100 %. TR = 2,49 min, EM (IEN) m/z: 549,2 (M+H)⁺. Pureza de HPLC analítica (método B): pureza del 95 %.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmulas (I) a (VIII):

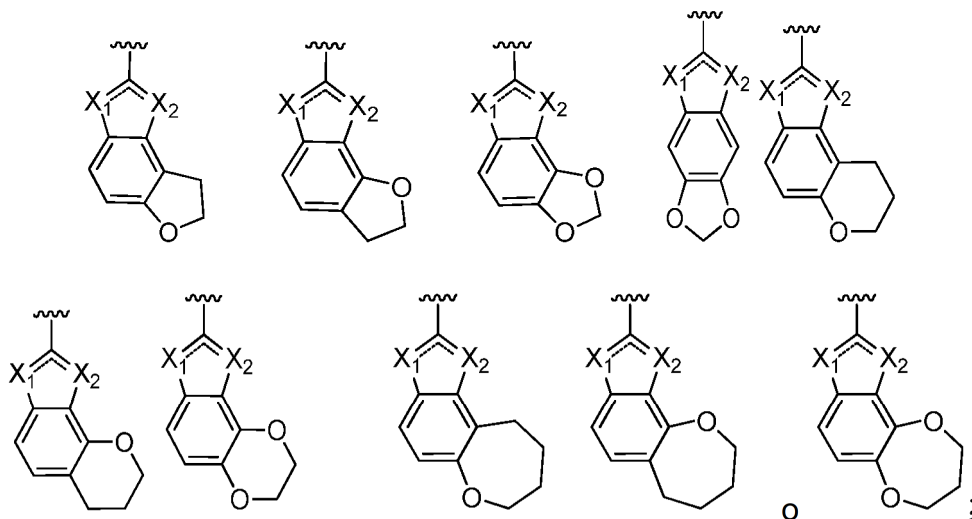


5 o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal del mismo; en donde:

R₁ es F, Cl, -OH, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fluorocicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, hidroxialcoxi C₂₋₄, cicloalcoxi C₃₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-(alqueno C₁₋₃), (alcoxi C₁₋₃)-(fluoroalqueno C₁₋₃), (deuteroalcoxi C₁₋₃)-(deuteroalqueno C₁₋₃), (fluoroalcoxi C₁₋₃)-(alqueno C₁₋₃), (fluoroalcoxi C₁₋₃)-(fluoroalqueno C₁₋₃), -(CH₂)₁₋₃O(fenilo), -(CH₂)₁₋₃NR_aR_a, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR_aR_a, -C(O)NR_bR_b, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, azetidino, pirrolidino, furano, pirano, piperidino, morfolino, piperazino, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂NR_aR_a, alquiltio C₁₋₃ o fluoroalquiltio C₁₋₃;

R₂, en cada caso, es independientemente H, F, Cl, Br, -OH, -CN, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, fluorocicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, fluoroalquiltio C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₃)-(alqueno C₁₋₃), (fluoroalcoxi C₁₋₃)-(alqueno C₁₋₃), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(O)NR_bR_b, -CH(OH)(cicloalquilo C₃₋₆), -CH(OH)(fenilo), CH(OH)(piridilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂NR_aR_a o un grupo cíclico seleccionado entre fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclo de 5 a 7 miembros, en donde dicho grupo cíclico está sustituido con de cero a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciclopropilo y -CN;

10 R₃ es:



- (i) X_1 es N y X_2 es S, O o NH;
 (ii) X_1 es O y X_2 es CH o N;
 (iii) X_1 es NH y X_2 es CH; o
 (iv) X_1 es CH y X_2 es S o NH;

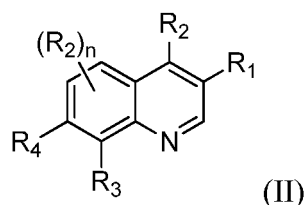
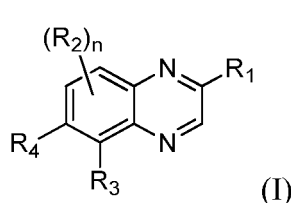
5

y las líneas discontinuas representan la posición variable de un doble enlace para mantener la aromaticidad, cada R_3 está sustituido con R_{3a} y de cero a 3 R_{3b} ;
 R_{3a} es:

- 10 (i) H, hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxifluoroalquilo C_{1-6} , $-C(O)O(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-CR_aR_aNHC(O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-CR_aR_aNHC(O)(\text{fluoroalquilo } C_{1-6})$, $-CR_aR_aNHC(O)O(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-CR_aR_aNHC(O)O(CH_2)_{1-3}(\text{alcoxi } C_{1-3})$, $-CR_aR_aNHC(O)O(\text{fluoroalquilo } C_{1-4})$, $-CR_aR_aNaS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-3})$, $-CR_aR_aNaS(O)_2(\text{fluoroalquilo } C_{1-3})$, $-CR_aR_aOP(O)(OH)_2$, $-CR_aR_aNHC(O)R_x$, $-CR_aR_aNHC(O)OR_x$, $-CR_aR_aNHC(O)CH_2R_x$, $-CR_aR_aNHC(O)OCH_2R_x$, $-CR_aR_aOC(O)NHR_x$, $-CR_aR_aNHC(O)NHR_x$, $-CR_aR_aOR_x$ o $-CR_aR_aOC(O)R_x$;
 15 (ii) $-CH(OH)CR_hR_jR_i$ en donde R_h y R_i son independientemente H, F, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-3} o fluoroalcoxi C_{1-3} , o tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-8} o un anillo de heterociclilo de 4 a 7 miembros; y R_j es H, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-5} , (alcoxi C_{1-3})-(alquilo C_{1-3}), cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo;
- 20 R_x es ciclocalquilo C_{3-6} , fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, pirrolopiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, imidazopiridinilo u oxodihidrobenzo[d]oxazolilo, cada uno sustituido con de cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, alcoxi C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , hidroxifluoroalcoxi C_{1-6} , fenoxi, $-NR_aR_a$, $-C(O)NR_aR_a$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-C(O)NR_bR_b$, $-C(O)NR_a(\text{hidroxialquilo } C_{1-6})$, $-C(O)O(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(O)(\text{morfolinilo})$, $-S(O)_2NR_aR_a$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH=CH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH(Me)OH$, isoxazolilo, fenoxi, fenilo, pirrolidinilo, tiofenilo y metil triazolilo;
- 25 R_{3b} , en cada caso, es independientemente H, F, Cl, Br, $-CN$, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , $-OCHF_2$, cicloalquilo C_{3-6} , fluorocicloalquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-4} , alquínilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-3} o fluoroalcoxi C_{1-3} ;
- 30 R_4 es H, F, Cl o $-CH_3$;
 R_a , en cada caso, es independientemente H, alquilo C_{1-4} o fluoroalquilo C_{1-4} ;
 dos R_b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclo de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0-1 átomos de oxígeno o azufre; y
 n es cero, 1 o 2.

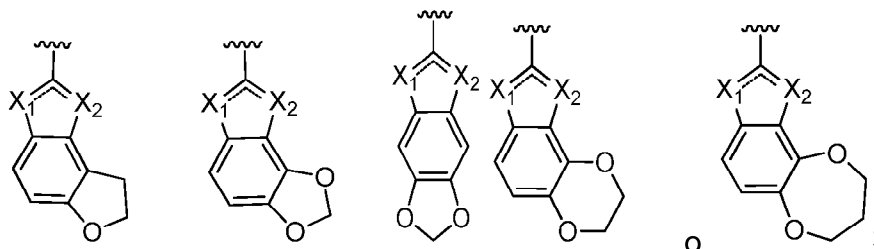
35

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



40 o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal del mismo, en donde:

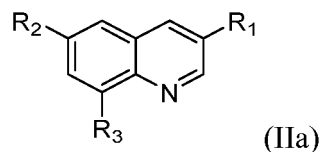
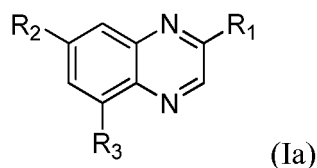
R_3 es:



45

X_1 es N y X_2 es S u O; o
 X_1 es O y X_2 es CH; y
 cada R_3 está sustituido con R_{3a} y cero a 3 R_{3b} .

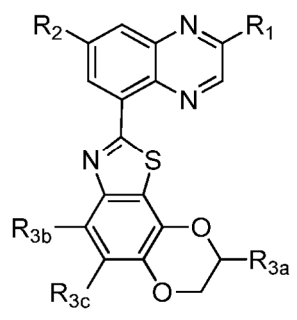
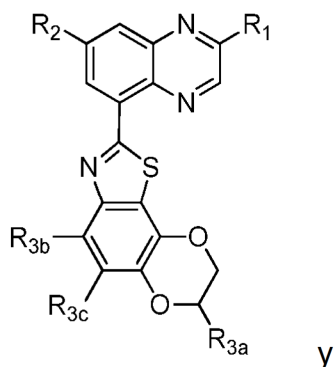
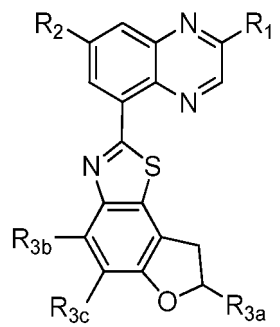
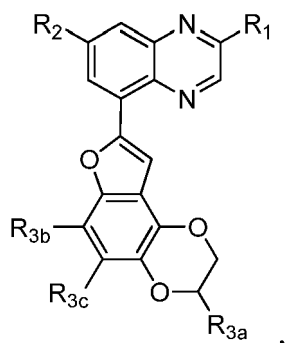
50 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la estructura de Fórmula (Ia) o Fórmula (IIa):



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

- 5 R₁ es -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCHF₂;
 R₂ es F, Cl, -CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH o -CH=CH₂;
 R_{3a} es H, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH(OH)C(CH₃)₃, -CH(OH)(trifluorometil ciclopropilo), -
 CH(OH)(trifluorometil ciclobutilo), -CH(OH)(metil ciclohexilo), -CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)CF₃, -
 CH₂NHC(O)CH₂(fenilo), -CH₂NHC(O)(morfolinilo), -CH₂NHC(O)OCH₃, -CH₂NHC(O)NH(ciclopropilo), -
 10 CH₂NHC(O)NH(fenilo), -CH₂NHC(O)OCH₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH₃, -CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -
 CH₂NHC(O)OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)OCH₂C(CH₃)₃, -CH₂NHC(O)OCH₂CH₂F, -CH₂NHC(O)OCH₂CF₃, -
 CH₂NHC(O)OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHS(O)₂CH₃, -CH₂O(metil pirimidinilo), -CH₂OC(O)(dimetilaminopiridinilo), -
 CH₂OP(O)(OH)₂, -C(O)OCH₃, -CH₂NHC(O)OR_x, -CH₂NHC(O)OCH₂R_x o -CH₂OC(O)NHR_x;
 R_x es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, oxoisindolinilo, pirrolopiridinilo,
 15 tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirranilo, imidazopiridinilo u oxo-dihidrobenzo[d]oxazolilo, cada
 uno sustituido con de cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃,
 -CF₃, -CH₂CH₂OH, alcoxi C₁₋₂, fenoxi, -NR_aR_a, -C(O)NR_aR_a, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)(morfolinilo), -
 CH(OH)CH₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CF₂OH, -OCH₂CH(CH₃)OH, -CH=CH₂, -NHC(O)CH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂,
 isoxazolilo, fenoxi, fenilo, pirrolidinilo, tiofenilo y metil triazolilo; y
 20 R_{3b} es H, F, Cl, -CH₃ o -CHF₂.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal del mismo, en donde dicho compuesto de Fórmula (Ia) se selecciona entre:



en donde R_{3c} es H o F.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal del mismo, en donde R_x es:

- (i) piridazinilo, benzo[d]oxazolilo, benzo[d]tiazolilo, pirrolopiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, metil imidazopiridinilo u oxo-dihidrobenzo[d]oxazolilo;
 (ii) fenilo sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre -CN y -C(O)(morfolinilo);
 (iii) piridinilo sustituido con de cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, -CN, -

OH, -CH₃, -CF₃, alcoxi C₁₋₂, fenoxi, -NH₂, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₃, -CH(OH)CH₂OH, -CH=CH₂, -NHC(O)CH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, fenilo, pirrolidinilo, tiofenilo y metil triazolilo; o
(iv) pirimidinilo sustituido con Cl o -CH₃.

- 5 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre:

- (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (1);
10 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (S)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (2);
(2-hidroxipiridin-4-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (3);
(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (4);
15 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (5);
piridin-3-il carbonato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (6);
20 (R)-(6-cloro-8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4] dioxino [2,3-e]benzofuran-3-il)metil(6-metilpiridin-3-il)carbamato (7);
(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(6-cloro-8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (8);
(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(6-cloro-8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (9);
25 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(6-cloro-8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (10);
(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4] dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (11);
30 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (12);
(6-metoxipiridin-3-il) carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (13);
(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (14);
35 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (15);
(6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(8-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-e]benzofuran-3-il)metilo (16);
40 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (17);
piridin-3-il-carbamato de (4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (18);
(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (19);
45 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (20);
((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3, 4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (21);
50 (2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3, 4]benzo[1,2-d]tiazol-8-il)metanol (22);
((2-(2-(difluorometoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)-4-fluoro-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3, 4]benzo[1,2-d]tiazol-8-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (23);
fenilcarbamato de (4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1, 2-d]tiazol-8-il)metilo (24);
55 (5-cloropiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (25);
fenilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (26);
60 (3-cianofenil)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (27);
(5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (28);
(6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (29);
65 piridin-4-ilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-

	d]tiazol-7-il)metilo (30);	
	piridin-3-ilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (31);	
5	(6-cloropiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (32);	
	(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (33);	
	piridazin-4-ilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (34);	
10	(6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (35);	
	(2-metoxipiridin-4-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (36);	
15	(5-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (37);	
	(6-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (38);	
	benzo[d]tiazol-5-ilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (39);	
20	benzo[d]tiazol-6-ilcarbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (40);	
	(6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (41);	
	(5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (42);	
25	(5-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (43);	
	(2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (44);	
30	(2-metoxipiridin-4-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (45);	
	(3-cianofenil)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (46);	
35	(6-cloropiridin-3-il) carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (47);	
	piridin-4-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4] dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (48);	
	benzo[d]tiazol-5-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (49);	
40	benzo[d]tiazol-6-ilcarbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (50);	
	(5-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (51);	
45	(6-(dimetilamino) piridin-3-il) carbamato de (R)-(2-(2,7-dimetilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (52);	
	(6-(tiofen-2-il) piridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (53);	
	(3-metil-3H-imidazo [4,5-b]piridin-6-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (54);	
50	(6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (55);	
	(6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (56);	
	(5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (57);	
55	(2-cloropirimidin-5-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (58);	
	(2-cloropirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (59);	
60	(5,6-dimetilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (60);	
	(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (61);	
65	(6-metilpiridin-3-il) carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2,7-dimetilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (62);	
	(5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2,7-dimetilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino	

- [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (63);
 (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino
 [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (64);
 (6-(dimetilamino)piridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino
 5 [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (65);
 (2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (66);
 (3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (67);
 10 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino
 [2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (68);
 (6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de (R)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (69);
 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4]
 15 benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (70);
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino
 [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (71);
 (3-cianofenil)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino
 [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (72);
 20 piridin-4-ilcarbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino
 [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (73);
 (2-metilpiridin-4-il) carbamato de (4-(difluorometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (74);
 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]
 25 dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (75);
 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4]
 benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (76);
 (5-carbamoilpiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino
 [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (77);
 30 (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (78);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]
 benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (79);
 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-(difluorometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',
 35 3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (80);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(4-(difluorometil)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2', 3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (81);
 benzo[d]oxazol-5-ilcarbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (82);
 40 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(4-fluoro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',
 3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (83);
 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(2-(7-(difluorometil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',
 3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (84);
 (2-metil piridin-4-il)carbamato de (R)-(4-fluoro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-
 45 [1,4]dioxino[2', 3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (85);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (86);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (87);
 50 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (2-(7-(1-hidroxietil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (88);
 piridin-3-ilcarbamato de (2-(2-metoxi-7-vinilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4] dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-
 d]tiazol-7-il)metil (89);
 piridin-3-ilcarbamato de (2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]
 55 dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (90);
 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (91);
 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (92);
 60 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-
 d] tiazol-7-il)metilo (93);
 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(2-(7-ciano-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (94);
 piridin-3-ilcarbamato de (2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-
 65 d]tiazol-7-il)metilo (95);
 (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de (2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino

	[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (96);	
	(6-metilpiridin-3-il)carbamatato de (2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo	
	[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (97);	
5	(6-metoxipiridin-3-il)carbamatato de (R)-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino	
	[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (98);	
	(2-metilpiridin-4-il)carbamatato de (R)-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino	
	[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (99);	
	(6-metilpiridin-3-il)carbamatato de (R)-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino	
10	[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (100);	
	piridin-3-ilcarbamatato de (R)-(2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino	
	[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (101);	
	(6-metilpiridin-3-il)carbamatato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (102);	
	(2-metilpirimidin-5-il)carbamatato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino	
15	[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (103);	
	(6-metoxipiridin-3-il)carbamatato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (104);	
	(6-cianopiridin-3-il)carbamatato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-	
20	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (105);	
	(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)carbamatato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo (106);	
	1H-pirrolol[2,3-b] piridin-5-ilcarbamatato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo (107);	
25	(R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilpiridin-3-	
	ilcarbamatato (108);	
	(6-bromopiridin-3-il)carbamatato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-7-il)metilo (109);	
	(6-vinilpiridin-3-il)carbamatato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-	
30	d]tiazol-7-il)metilo (110);	
	(6-((S)-1,2-dihidroietil)piridin-3-il)carbamatato de ((R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo (111);	
	(6-fluoropiridin-3-il)carbamatato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (112);	
35	(5-cianopiridin-3-il)carbamatato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]	
	dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (113);	
	(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)carbamatato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo (114);	
	(6-cloropiridin-3-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo	
40	[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (115);	
	(6-(dimetilamino)piridin-3-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (116);	
	(2-fenilpiridin-4-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (117);	
45	(2-fluoropiridin-4-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (118);	
	(5,6-dimetilpiridin-3-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (119);	
	(6-metilpiridin-3-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-	
50	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (120);	
	(6-fenoxipiridin-3-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino	
	[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (121);	
	(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (122);	
55	(6-hidroxipiridin-3-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo [1,2-d]tiazol-7-il)metilo (123);	
	(5-metilpiridin-3-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (124);	
	(6-fenilpiridin-3-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-	
60	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (125);	
	(5-fenilpiridin-3-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (126);	
	(6-(tiofen-2-il)piridin-3-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]	
	dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (127);	
65	(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-	
	[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (128);	
	(3-metil-3H-imidazo [4,5-b]piridin-6-il)carbamatato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-	

- [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (129);
 (6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (130);
 ((6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 5 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (131);
 (5-cloropiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (132);
 (6-etoxipiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (133);
 10 4-(((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-
 il)metoxi)carbonil)amino)picolinato de metilo (134);
 (5-metilpiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (135);
 15 4-(5-(((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4] benzo[1,2-d]tiazol-7-
 il)metoxi)carbonil)amino)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (136);
 (6-(pirrolidin-1-il) piridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (137);
 5-(((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-
 il)metoxi)carbonil)amino)nicotinato de metilo (138);
 20 3-(((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-
 il)metoxi)carbonil) amino)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (139);
 (6-acetamidopiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (140);
 (6-aminopiridin-3-il)carbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 25 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (141);
 1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-ilcarbamato de (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-4-metil-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (142);
 6-(2-(metoximetil)-7-metilquinoxalin-5-il)-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]tiazol (143);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-
 30 il)metilo (144);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-
 d]tiazol-7-il)metilo (145);
 (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (146);
 (S)-(4-cloro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil(6-metilpiridin-3-
 35 il)carbamato (147);
 (4-cloro-2-(7-(hidroximetil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tia zol-7-il)metil(6-metilpiridin-3-
 il)carbamato (148);
 (S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (149);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (S)-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-
 40 il)metilo (150);
 (2-metilpirimidin-5-il) carbamato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-
 d]tiazol-7-il)metilo (151);
 (S)-(2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metanol (152);
 (R)-(2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil(2-metilpirimidin-5-
 45 il)carbamato (153);
 (5-cianopiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-
 7-il)metilo (154);
 (2-(2-hidroxietil)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-
 dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (155);
 50 2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-carboxilato de (S)-metilo (156);
 piridin-3-ilcarbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-
 il)metilo (157);
 piridazin-4-ilcarbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-
 il)metilo (158);
 55 (6-metilpiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-
 7-il)metilo (159);
 (2-metilpiridin-4-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-
 7-il)metilo (160);
 (5-fluoropiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-
 60 7-il)metilo (161);
 (3-cianofenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-
 il)metilo (162);
 (2-metoxipiridin-4-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]
 tiazol-7-il)metilo (163);
 65 (6-metoxipiridin-3-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-
 d]tiazol-7-il)metilo (164);

- (6-(2-idroxiideti)piridin-3-il)karbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (165);
 (6-(2,2-difluoro-3-idroxiideti)piridin-3-il)karbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (166);
 5 (5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d] tiazol-7-il)ideti (167);
 (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti(5-idetipiridin-3-il)karbamato (168);
 (4-(ideti-4-karbonil)fenil)karbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d] tiazol-7-il)ideti (169);
 10 (6-fluoropiridin-3-il)karbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (170);
 (2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (171);
 (S)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (172);
 (2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)karbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (173);
 15 (2-idetilpirimidin-5-il)karbamato de (S)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (174);
 piridin-3-ilkarbamato de (S)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (175);
 20 (3-idetifenil)karbamato de (S)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (176);
 (2-idetipirimidin-5-il)karbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d] tiazol-7-il)ideti (177);
 (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti(3-oidetindolin-5-il)karbamato (178);
 25 (3-ideti-5-fluorofenil)karbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (179);
 (3-idetamofenil)karbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d] tiazol-7-il)ideti (180);
 30 (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d] tiazol-7-il)ideti (181);
 (2-idetilpirimidin-5-il)karbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d] tiazol-7-il)ideti (182);
 piridin-3-ilkarbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro [5,4-d]tiazol-7-il)ideti (183);
 35 (3-idetifenil)karbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d] tiazol-7-il)ideti (184);
 pirimidin-5-ilkarbamato de (R) -(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (185);
 2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol (186);
 40 (S) -(2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (187);
 (R) -(2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (188);
 (2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-8-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il) ideti (189);
 (S) -(2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (190);
 ((2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro [5,4-d]tiazol-7-il)ideti)karbamato de ideti (191);
 45 ((2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti)karbamato de ideti (192);
 ((2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti)karbamato de ideti (193);
 (2-idetilpirimidin-5-il)karbamato de (R)-(2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d] tiazol-7-il)ideti (194);
 piridin-3-ilkarbamato de (R)-(2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d] tiazol-7-il)ideti (195);
 50 karbamato de (R)-(2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d] tiazol-7-il)ideti(3-idetifenil) (196);
 ideti((2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro [5,4-d]tiazol-7-il) ideti)karbamato (197);
 ((2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti)karbamato de idetilo (198);
 55 ideti-5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-8-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (199);
 5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,7-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol (200);
 ideti-5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-8-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (201);
 ((5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il) ideti)karbamato de (S)-*terc*-idetilo (202);
 60 (3-(idetilkarbamofenil)fenil)karbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (203);
 (4-(idetilkarbamofenil)fenil)karbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (204);
 (5-idetamofenilpiridin-3-il)karbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (205);
 65 (R)-(5-fluoro-2-(2-ideti-7-idetilkuinoxalin-5-il)-8-idetil-7,8-dihidrobenezofuro[5,4-d]tiazol-7-il)ideti (206);

- (4-(oxazol-2-il)fenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (207);
 (4-(metilcarbamoil)fenil)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (208);
 5 (S)-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)acetamida (209);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-metilo (210);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-bencilo (211);
 10 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-fenilo (212);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-p-tolilo (213);
 15 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-4-clorofenilo (214);
 (S)-2,2,2-trifluoro-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)acetamida (215);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-4-metoxifenilo (216);
 20 (R)-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)-2-fenilacetamida (217);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (R)-metilo (218);
 (R)-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)acetamida (219);
 25 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (R)-fenilo (220);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (R)-bencilo (221);
 (R)-2,2,2-trifluoro-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)acetamida (222);
 30 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (223);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-isobutilo (224);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-bencilo (225);
 35 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-metilo (226);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo (227);
 (S)-N-((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)metanosulfonamida (228);
 (((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo (229);
 40 (((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (R)-tetrahidrofurano-3-ilo (230);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-3-cianobencilo (231);
 45 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-piridin-3-ilmetilo (232);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-piridin-4-ilmetilo (233);
 (((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de tetrahidro-2H-piran-3-ilo (234);
 50 (((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo (235);
 (((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-tetrahidrofurano-3-ilo (236);
 55 dihidrogenofosfato de (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (237);
 (7S,8S)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (238);
 ((7R,8R)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (239);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-metilo (240);
 60 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-isobutilo (241);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (242);
 65 (R)-1-((S)-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)etanol (243);
 ((2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (244);

- ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metil)carbamato de (S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo (245);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metil)carbamato de (S)-isobutilo (246);
 5 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metil)carbamato de (S)-2-fluoroetilo (247);
 (S)-1-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)-3-fenilurea (248);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metil)carbamato de (S)-2,2,2-trifluoroetilo (249);
 10 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-7-il)metil)carbamato de (S)-2-metoxietilo (250);
 (2-(2-hidroxi-etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (251);
 (2-(2-hidroxi-etoxi)pirimidin-5-il)carbamato de ((7R,8R)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (252);
 15 ((7S,8S)-2-(7-cloro-2-metoxiquinoxalin-5-il)-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metanol (253);
 8-((7S,8S)-5-fluoro-7-(hidroximetil)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro [5,4-d]tiazol-2-il)-3-metoxiquinoxalina-6-carbonitrilo (254);
 (((7S,8S)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metil)carbamato de metilo (255);
 (((7S,8S)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil) carbamato de isobutilo (256);
 (S)-1-ciclopropil-3-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metil)urea (257);
 25 (S)-N-((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol -7-il)metil) morfolin-4-carboxamida (258);
 ((7S,8S)-2-(2-etoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (259);
 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metil)carbamato de (S)-etilo (260);
 30 ((5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metil)carbamato de (S)-neopentilo (261);
 1-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (262);
 1-(7-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-[1,3]dioxolo [4',5':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-5-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (263);
 35 1-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-8,9-dihidro-7H-[1,4]dioxepino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (264);
 (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanol (265);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (266);
 40 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metilo (267);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (268);
 45 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(3-metoxi-6-metilquinolin-8-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metilo (269);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-etoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d] tiazol-7-il)metilo (270);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-etoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (271);
 50 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-(difluorometoxi)quinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (272);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-(difluorometoxi)quinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (273);
 55 1-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (274);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-(difluorometil)-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (275);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-(fluorometil)-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (276);
 60 1-(2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (277);
 (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-4-il)(1-metil-ciclohexil)metanol (278);
 65 (2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d] tiazol-4-il)(1-(trifluorometil)ciclopropil)metanol (279);

- (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(5-fluoro-2-(6-fluoro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (280);
 (2-metilpirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-fluoro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (281);
 5 (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il) metanol (282);
 (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilpiridin-3-il-carbamato
 (283);
 (3-carbamoilfenil)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)
 metilo (284);
 10 (S)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (285);
 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-7-metil-7,8-
 dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metilo (286);
 (2-(2-hidroxietoxi)pirimidin-5-il)carbamato de (R)-(2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]
 dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (287);
 15 (2-((S)-2-hidroxipropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de ((R)-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino
 [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (288);
 (2-((R)-2-hidroxipropoxi)pirimidin-5-il)carbamato de ((R)-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino
 [2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metilo (289);
 ((7S,8S)-2-(6-cloro-3-metoxiquinolin-8-il)-5-fluoro-8-metil-7,8-dihidrobenzofuro[5,4-d]tiazol-7-il)metanol (290);
 20 (S)-(5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol-7-il)metanol
 (291); y
 (S)-5-fluoro-2-(2-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)-7-(((2-metilpirimidin-5-il)oxi)metil)-7,8-dihidro-
 [1,4]dioxino[2',3':3,4]benzo[1,2-d]tiazol (292).
- 25 7. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según
 cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo, solos o en combinación con otro agente terapéutico.
- 30 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno
 tromboembólico o la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, que comprende las etapas de administrar a
 un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, del estereoisómero, del tautómero,
 del solvato o de la sal farmacéuticamente aceptable, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre el
 grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos
 35 cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
- 40 9. El compuesto, el estereoisómero, el tautómero, el solvato o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un
 método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que
 consiste en angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico
 transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa
 profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales,
 embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de médicos, dispositivos y
 procedimientos implantados en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.
- 45 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una
 sal del mismo para su uso en un método de inhibición o prevención de la agregación plaquetaria, que comprende la
 etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, del
 estereoisómero, del tautómero, del solvato o de la sal.
- 50 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o un estereoisómero, un tautómero, un solvato o una
 sal del mismo para su uso en terapia.