CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a derivados de 3,6-diamino-piridazin-3-ilo, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a sus usos como agentes proapoptóticos. Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la proteína Bcl-xL y pueden ser interesantes en el tratamiento del cáncer, enfermedades inmunes y autoinmunes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La apoptosis (muerte celular programada) es una ruta conservada evolutivamente esencial para la homeostasis de tejidos, desarrollo y eliminación de células dañadas. La desrregulación de la apoptosis contribuye a enfermedades humanas, incluyendo malignidades, trastornos neurodegenerativos, enfermedades del sistema inmune y enfermedades autoinmunes (Hanahan y Weinberg, *Cell*. 2011 mar 4;144(5):646-74; Marsden y Strasser, *Annu Rev Immunol.* 2003;21:71-105; Vaux y Flavell, *Curr Opin Immunol.* 2000 dic;12(6):719-24). La evasión de la apoptosis se reconoce como una característica distintiva del cáncer, que participa en el desarrollo, así como en la expansión sostenida, de tumores y en la resistencia a tratamientos anticancerosos (Hanahan y Weinberg, *Cell.* 2000 ene 7;100(1):57-70).

La familia de proteínas Bcl-2 comprende reguladores clave de la supervivencia celular que pueden suprimir (*p. ej.*, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1) o promover (*p. ej.*, Bad, Bax) la apoptosis (Gross *et al., Genes Dev.* 1999 ago 1;13(15):1899-911, Youle y Strasser, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008 ene;9(1):47-59).

Frente a estímulos de estrés, el que una célula sobreviva o experimente apoptosis depende del grado del emparejamiento entre los miembros de la familia Bcl-2 que promueven la muerte celular con los miembros de la familia que promueven la supervivencia celular. Para la mayor parte, estas interacciones implican el acoplamiento del dominio 3 de homología de Bcl-2 (BH3) de los miembros de la familia proapoptóticos en un surco en la superficie de los miembros prosupervivencia. La presencia del dominio de homología de Bcl-2 (BH) define la calidad de miembro de la familia Bcl-2, que se divide en tres grupos principales dependiendo de los dominios BH particulares presentes en la proteína. Los miembros prosupervivencia tales como Bcl-2, Bcl-xL, y Mcl-1 contienen los dominios BH 1–4, mientras Bax y Bak, los efectores proapoptóticos de la permeabilización de la membrana externa mitocondrial durante la apoptosis, contienen los dominios BH 1–3 (Youle y Strasser, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008 ene;9(1):47-59).

La sobreexpresión de los miembros prosupervivencia de la familia Bcl-2 es una característica

distintiva del cáncer y se ha mostrado que estas proteínas juegan un papel importante en el desarrollo de tumores, mantenimiento y resistencia a terapia anticancerosa (Czabotar *et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014 ene;15(1):49-63). Bcl-xL (también denominada BCL2L1, de semejante a BCL2 1) está amplificada frecuentemente en el cáncer (Beroukhim *et al., Nature* 2010 feb 18;463(7283):899-905) y se ha mostrado que su expresión se correlaciona inversamente con la sensibilidad a más de 120 moléculas terapéuticas anticancerosas en un panel representativo de líneas celulares de cáncer (NCI-60) (Amundson *et al., Cancer Res.* 2000 nov 1;60(21):6101-10).

Además, varios estudios usando modelos de ratones con inactivación transgénica y la sobreexpresión transgénica de miembros de la familia Bcl-2 resaltaron la importancia de estas proteínas en las enfermedades del sistema inmune y las enfermedades autoinmunes (para una revisión, véase Merino *et al., Apoptosis* 2009 abr;14(4):570-83. doi: 10.1007/s10495-008-0308-4.PMID: 19172396). La sobreexpresión transgénica de Bcl-xL en el compartimento de las células T dio lugar a la resistencia a la apoptosis inducida por glucocorticoide, radiación g y reticulación de CD3, lo que sugiere que la sobreexpresión transgénica de Bcl-xL puede reducir la apoptosis en células T en reposo y activadas (Droin *et al., Biochim Biophys Acta* 2004 mar 1;1644(2-3):179-88. doi: 10.1016/j.bbamcr.2003.10.011.PMID: 14996502). En muestras de pacientes, se ha observado la expresión persistente o alta de proteínas de la familia antiapoptótica Bcl-2 (Pope *et al., Nat Rev Immunol.* 2002 jul;2(7):527-35. doi: 10.1038/nri846.PMID: 12094227). En particular, las células T aisladas de articulaciones de pacientes con artritis reumatoide presentaron una expresión incrementada de Bcl-xL y fueron resistentes a la apoptosis espontánea (Salmon *et al., J Clin Invest.* 1997 feb 1;99(3):439-46. doi: 10.1172/JCI119178.PMID: 9022077). El uso de miméticos de BH3 también ha mostrado un beneficio en modelos preclínicos de enfermedades del sistema inmune y enfermedades autoinmunes. El tratamiento con ABT-737 (inhibidor de Bcl-2, Bcl-xL, y Bcl-w) dio lugar a una inhibición potente de la proliferación de linfocitos in vitro. De forma importante, los ratones tratados con ABT-737 en modelos animales de artritis y lupus mostraron una disminución significativa de la gravedad de la enfermedad (Bardwell *et al., J Clin Invest.* 1997 feb 1;99(3):439-46. doi: 10.1172/JCI119178.PMID: 9022077). Además, se ha mostrado que ABT-737 prevenía la activación, proliferación, y citotoxicidad de las células T alogénicas in vitro e inhibía las respuestas de las células T y B alogénicas después de trasplante de piel con alta selectividad para las células linfoides (Cippa *et al.,* .Transpl Int. 2011 jul;24(7):722-32. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01272.x. Epub 2011 May 25.PMID: 21615547).

Los descubrimientos indicados anteriormente motivaron el descubrimiento y desarrollo de una nueva clase de fármacos denominados miméticos de BH3. Estas moléculas son capaces de disrumpir la interacción entre los miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia Bcl-2 y son inductores potentes de la apoptosis. Esta nueva clase de fármacos incluye inhibidores de Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w y Mcl-1. Los primeros miméticos de BH3 descritos fueron ABT-737 y ABT-263, dirigidos a Bcl-2, Bcl-xL y Bcl-w (Park *et al., J. Med. Chem.* 2008 nov 13;51(21):6902-15; Roberts *et al., J. Clin. Oncol.* 2012 feb 10;30(5):488-96). Después de esto, también se descubrieron inhibidores selectivos de Bcl-2 (ABT-199 y S55746 – Souers *et al., Nat Med.* 2013 feb;19(2):202-8; Casara *et al., Oncotarget* 2018 abr 13;9(28):20075-20088), Bcl-xL (A-1155463 y A-1331852 - Tao *et al., ACS Med Chem Lett.* 2014 ago 26;5(10):1088-93; Leverson *et al., Sci Transl Med.* 2015 mar 18;7(279):279ra40) y Mcl-1 (A-1210477, S63845, S64315, AMG-176 y AZD-5991 - Leverson *et al., Cell Death Dis.* 2015 ene 15;6:e1590.; Kotschy *et al., Nature* 2016, 538, 477-482; Maragno *et al., AACR* 2019, Póster no. 4482; Kotschy *et al.,* WO 2015/097123; Caenepeel *et al., Cancer Discov.* 2018 dic;8(12):1582-1597; Tron *et al., Nat. Commun.* 2018 dic 17;9(1):5341). El inhibidor selectivo de Bcl-2, ABT-199, está aprobado ahora para el tratamiento de pacientes con CLL y AML en terapia de combinación, mientras los otros inhibidores están todavía en desarrollo preclínico o clínico. En los modelos preclínicos, ABT-263 ha mostrado actividad en varas malignidades hematológicas y tumores sólidos (Shoemaker *et al., Clin. Cancer Res.* 2008 jun 1;14(11):3268-77; Ackler *et al., Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010 oct;66(5):869-80; Chen *et al., Mol. Cancer Ther.* 2011 dic;10(12):2340-9). En estudios clínicos, ABT-263 presentó una actividad antitumoral objetiva en malignidades linfoides (Wilson *et al., Lancet Oncol.* 2010 dic;11(12):1149-59; Roberts *et al., J. Clin. Oncol.* 2012 feb 10;30(5):488-96) y su actividad está siendo investigada en combinación con varias terapias en tumores sólidos. Los inhibidores selectivos de Bcl-xL, A-1155463 o A-1331852, presentaron actividad *in vivo* en modelos preclínicos de T-ALL (Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T) y diferentes tipos de tumores sólidos (Tao *et al., ACS Med. Chem. Lett.* 2014 ago 26;5(10):1088-93; Leverson *et al., Sci. Transl. Med.* 2015 mar 18;7(279):279ra40). Los inhibidores selectivos de Mcl-1 han mostrado una actividad *in vivo* prometedora en varios tipos de malignidades de células hematológicas en modelos preclínicos y tres de ellos, S64315, AMG176 y AZD5991, están siendo investigados actualmente en ensayos clínicos (Yang *et al., Eur. J. Med. Chem.* 2019 mayo 8;177:63-75). Por lo tanto, los miméticos de BH3 representan una estrategia muy atractiva para el desarrollo de nuevas terapias en oncología y en el campo de las enfermedades

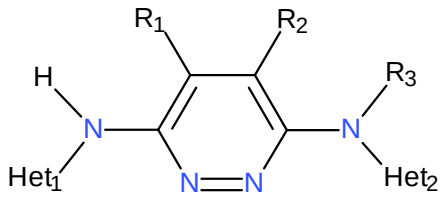
inmunes y autoinmunes. En particular, existe la necesidad de moléculas pequeñas que inhiban selectivamente la proteína Bcl-xL. La presente invención satisface esta necesidad.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona inhibidores potentes selectivos de Bcl-xL de fórmula (I) como se define más adelante. Hemos mostrado que estos compuestos son capaces de inducir la apoptosis de células cancerosas *in vivo*, desencadenando la regresión tumoral en ratones. Sobre la base de sus propiedades proapoptóticas, los compuestos de la invención podrían ser interesantes para el tratamiento de patologías que implican una desrregulación de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades del sistema inmune. Además, estos compuestos fueron bien tolerados en ratones, sin pérdida de peso clínicamente relevante después del tratamiento con dosis eficaces, lo que indica un posible margen terapéutico para el uso de estas moléculas pequeñas dirigidas a Bcl-xL en el tratamiento del cáncer. De acuerdo con el papel descrito previamente de Bcl-xL en la regulación de la vida útil de las plaquetas (Zhang *et al.*, *Cell Death Differ.* 2007 mayo;14(5):943-51; Mason *et al.*, *Cell.* 2007 mar 23;128(6):1173-86), observamos una reducción en el número de plaquetas circulantes después del tratamiento de ratones con estos inhibidores, con una recuperación después de la interrupción del tratamiento. Considerando este efecto en la supervivencia de las plaquetas, los inhibidores de Bcl-xL de la presente invención también podrían usarse para tratar enfermedades o afecciones caracterizadas por un exceso de actividad o una actividad desrregulada de las plaquetas, tales como, por ejemplo, afecciones protrombóticas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En una primera realización (E1), la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



(I)

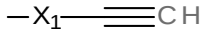
en donde:

- R_1 y R_2, independientemente uno de otro, representan un grupo seleccionado de:

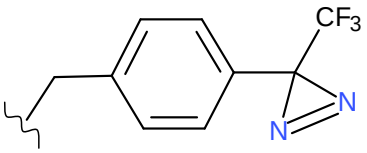
hidrógeno; alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado sustituido opcionalmente con un hidroxilo o un grupo alcoxiC_1-C_6; cicloalquiloC_3-C_6; trifluorometilo; alquilenoC_1-C_6 lineal o ramificado-heterocicloalquilo en donde el grupo heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con un grupo alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado;

o R_1 y R_2 forman con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo cicloalquilenoC_3-C_6,

- R_3 representa un grupo seleccionado de: hidrógeno; cicloalquiloC_3-C_6; alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado; -X_1-NR_aR_b; -X_1-$N^+R_aR_bR_c$; -X_1-O-R_c; -X_1-$COOR_c$; -X_1-$PO(OH)_2$; -X_1-$SO_2(OH)$; -X_1-N_3 y:



- R_a y R_b, independientemente uno de otro, representan un grupo seleccionado de: hidrógeno; heterocicloalquilo; -SO_2-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado; alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquilenoC_1-C_6-SO_2OH; alquilenoC_1-C_6-SO_2O^-; alquilenoC_1-C_6-COOH; alquilenoC_1-C_6-$PO(OH)_2$; alquilenoC_1-C_6-NR_dR_e; alquilenoC_1-C_6-$N^+R_dR_eR_f$; alquilenoC_1-C_6-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un grupo alcoxiC_1-C_6;
el grupo:



o R_a y R_b forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo B_1;

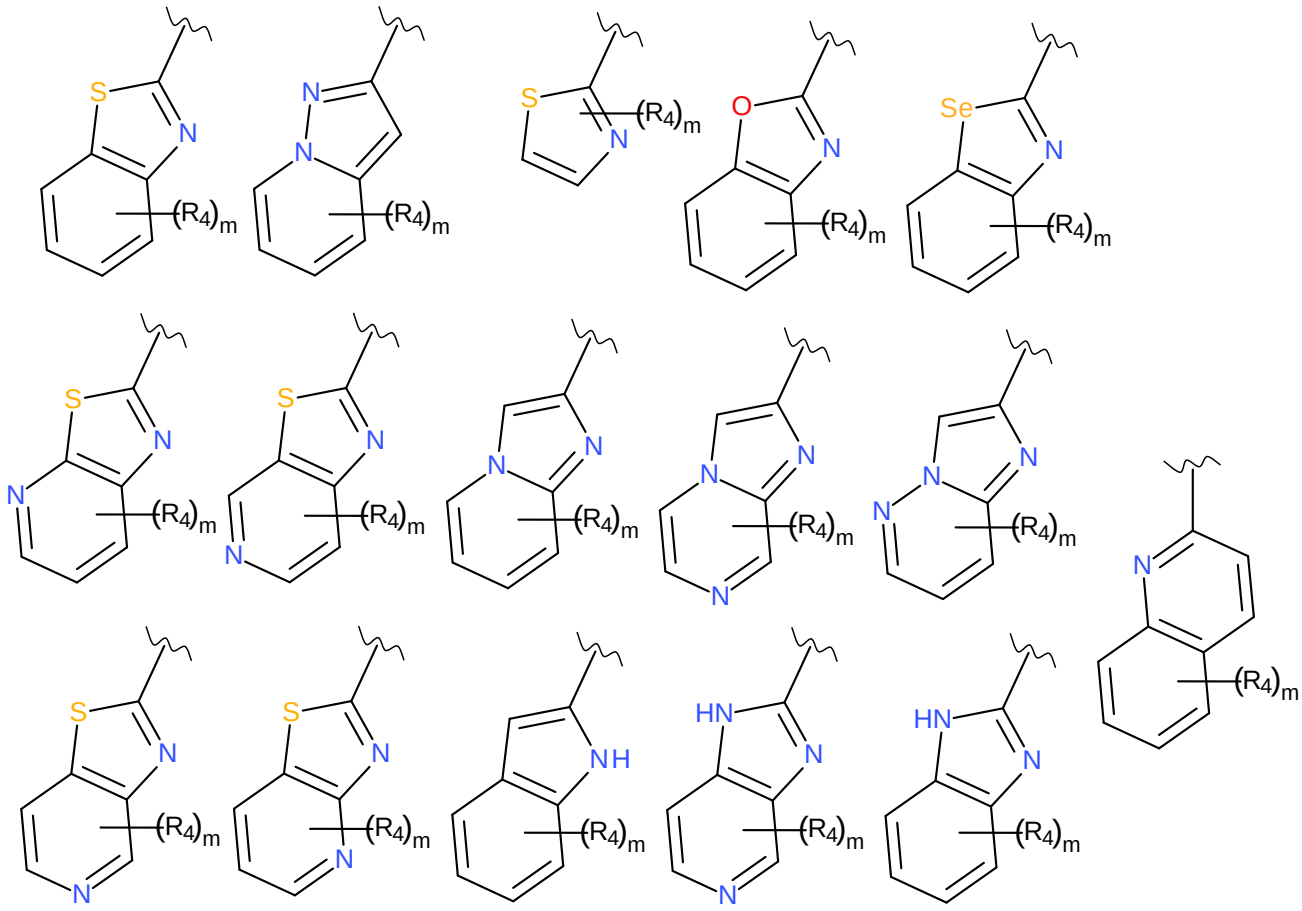
o R_a, R_b y R_c forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquiloC_3-C_8 con puente,

- R_c, R_d, R_e, R_f, independientemente uno de otro, representa un hidrógeno o un grupo alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado,

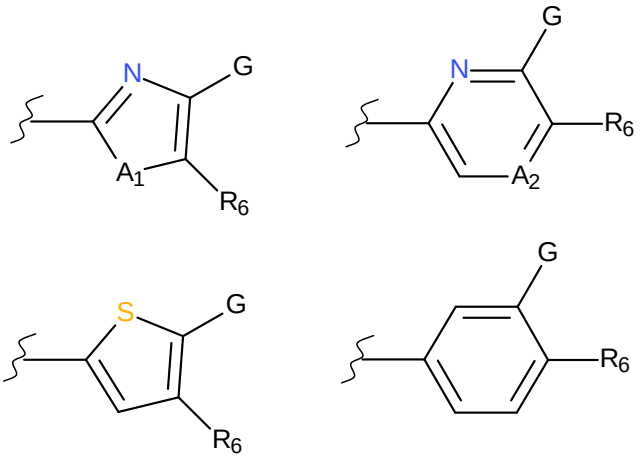
o R_d y R_e forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo B_2,

o R_d, R_e y R_f forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquiloC_3-C_8 con puente,

- Het_1 representa un grupo seleccionado de:



- Het_2 representa un grupo seleccionado de:



- A_1 es –NH-, -N(alquiloC_1-C_3), O, S o Se,
- A_2 es N, CH o C(R_5),
- G se selecciona del grupo que consiste en:

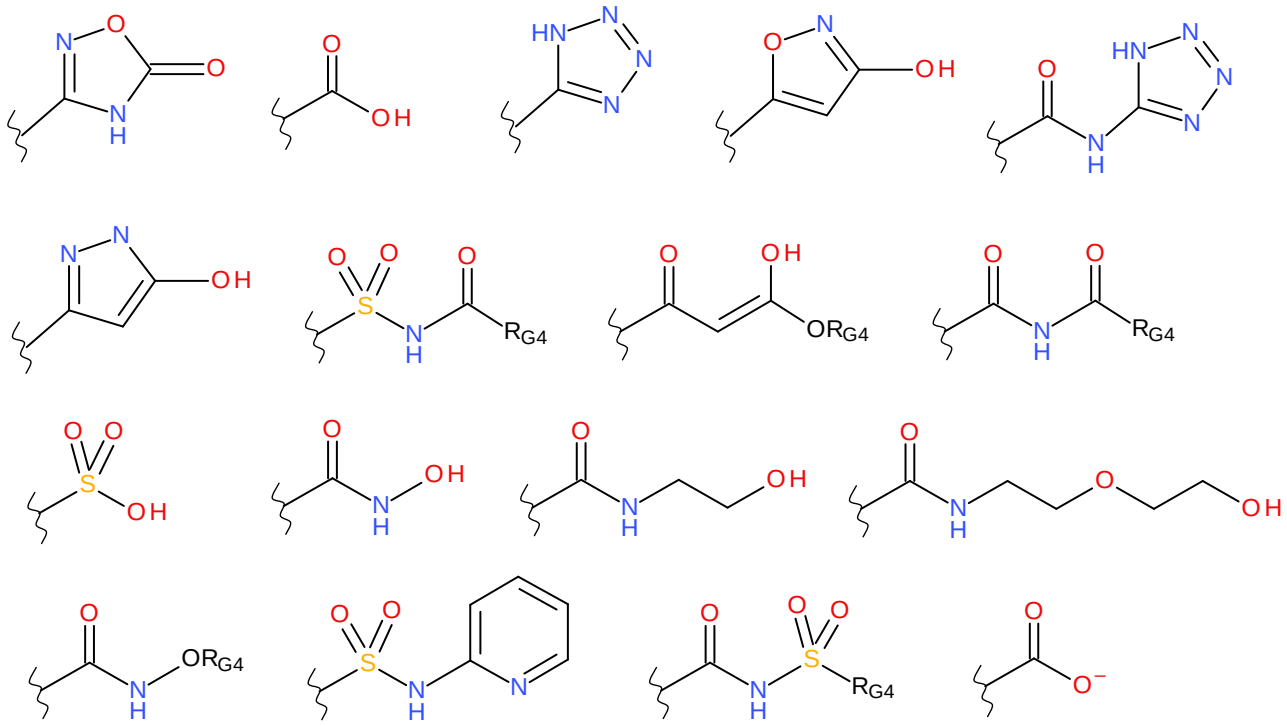
-C(O)OR_{G3}, -C(O)$NR_{G1}R_{G2}$, -C(O)R_{G2}, -NR_{G1}C(O)R_{G2}, -NR_{G1}C(O)$NR_{G1}R_{G2}$, -OC(O)$NR_{G1}R_{G2}$, -NR_{G1}C(O)OR_{G3}, -C(=NOR_{G1})$NR_{G1}R_{G2}$, -NR_{G1}C(=NCN)$NR_{G1}R_{G2}$, -NR_{G1}S(O)$_2NR_{G1}R_{G2}$, -S(O)$_2R_{G3}$, -S(O)$_2NR_{G1}R_{G2}$,

$-NR_{G1}S(O)_2R_{G2}$, $-NR_{G1}C(=NR_{G2})NR_{G1}R_{G2}$, $-C(=S)NR_{G1}R_{G2}$, $-C(=NR_{G1})NR_{G1}R_{G2}$, halógeno, $-NO_2$, y -CN, en los que:

- R_{G1} y R_{G2} en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquiloC_3-C_6, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo;

- R_{G3} se selecciona del grupo que consiste en alquiloC_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6, cicloalquiloC_3-C_6, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$-fenilo; o

R_{G1} y R_{G2}, junto con el átomo al que cada uno está unido se combinan para formar un heterocicloalquiloC_3-C_8; o en la alternativa, G se selecciona del grupo que consiste en:

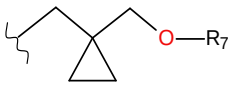


en donde R_{G4} se selecciona de alquiloC_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno, alqueniloC_2-C_6, alquiniloC_2-C_6 y cicloalquiloC_3-C_6,

- R_4 representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, hidroxilo o metoxi,
- R_5 representa un grupo seleccionado de: alquiloC_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno; alqueniloC_2-C_6; alquiniloC_2-C_6; halógeno o –CN,
- R_6 representa un grupo seleccionado de:
  hidrógeno;

-alqueniloC_2-C_6;

-X_2-O-R_7;



;

-X_2-NSO_2-R_7;

-C=C(R_9)-Y_1-O-R_7;

cicloalquiloC_3-C_6;

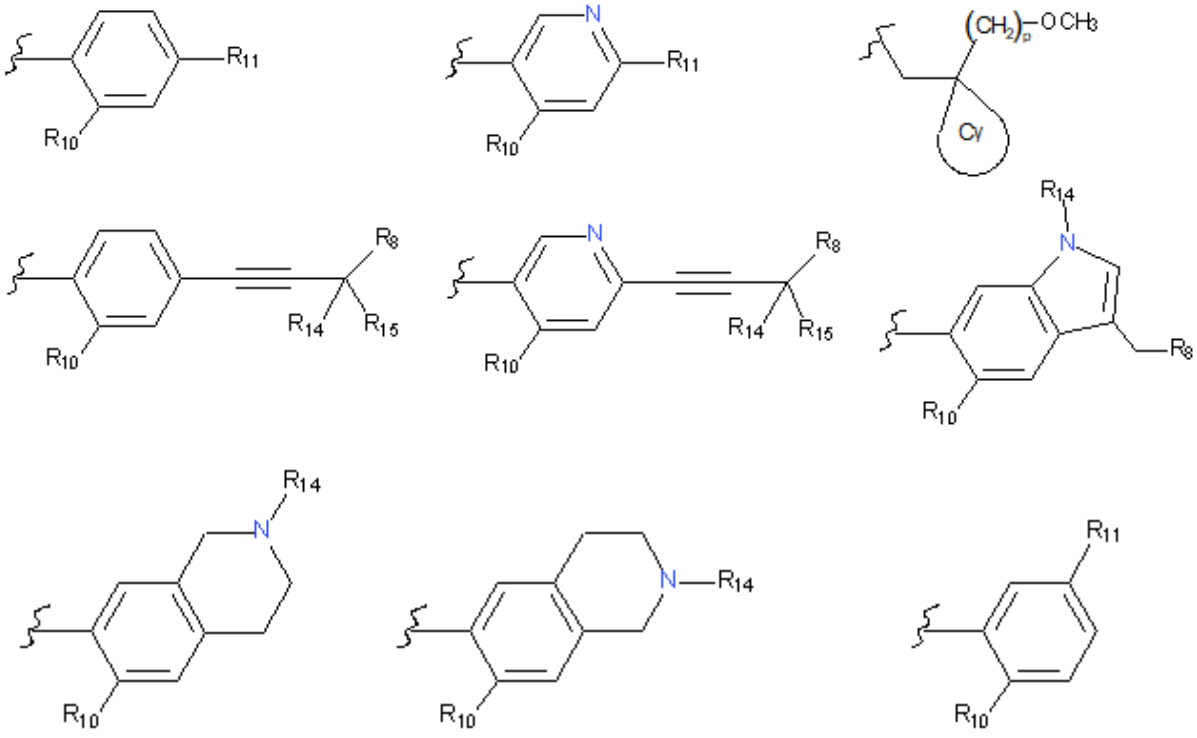
heterocicloalquiloC_3-C_6 sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo;

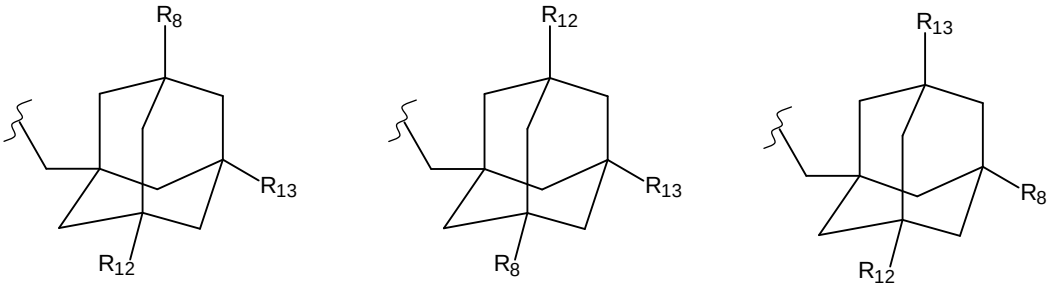
cicloalquilenoC_3-C_6-Y_2-R_7 ;

grupo heterocicloalquilenoC_3-C_6-Y_2-R_7,

un grupo heteroarileno-R_7 sustituido opcionalmente con un grupo alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado,

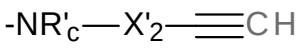
- R_7 representa un grupo seleccionado de: grupo alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado; cicloalquileno(C_3-C_6)-R_8; o:





en donde Cy representa un cicloalquiloC_3-C_8,

- R_8 representa un grupo seleccionado de: hidrógeno; alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado, -$NR'_aR'_b$; -NR'_a-CO-OR'_c; -NR'_a-CO-R'_c; -$N^+R'_aR'_bR'_c$; -O-R'c; -NH-X'_2-$N^+R'_aR'_bR'_c$; -O-X'_2-$NR'_aR'_{b,}$, -X'_2-$NR'_aR'_b$, -NR'_c-X'_2-N_3 y:

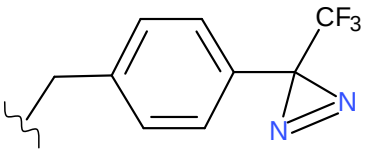


,

- R_9 representa un grupo seleccionado de alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado, trifluorometilo, hidroxilo, halógeno, alcoxiC_1-C_6,
- R_{10} representa un grupo seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CF_3 y metilo,
- R_{11} representa un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilenoC_1-C_3-R_8, -O-alquilenoC_1-C_3-R_8, -CO-NR_hR_i y -CH=CH-alquilenoC_1-C_4-NR_hR_i, -CH=CH-CHO, cicloalquilenoC_3-C_8-CH_2-R_8, heterocicloalquilenoC_3-C_8-CH_2-R_8,
- R_{12} y R_{13}, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- R_{14} y R_{15}, independientemente uno de otro, representan un hidrógeno o un grupo metilo, o R_{14} y R_{15} forman con el átomo de carbono al que están unidos un ciclohexilo,
- R_h y R_i, independientemente uno de otro, representan un hidrógeno o un grupo alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado,
- X_1 y $X_{2,}$ independientemente uno de otro, representan un grupo alquilenoC_1-C_6 lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de trifluorometilo, hidroxilo, halógeno, alcoxiC_1-C_6,
- X'_2 representa un alquilenoC_1-C_6 lineal o ramificado,
- R'_a y R'_b, independientemente uno de otro, representan un grupo seleccionado de: hidrógeno; heterocicloalquilo; -SO_2-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado; alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado sustituido

opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo o alcoxiC_1-C_6; alquilenoC_1-C_6-SO_2OH; alquilenoC_1-C_6-SO_2O^-; alquilenoC_1-C_6-COOH; alquilenoC_1-C_6-$PO(OH)_2$; alquilenoC_1-C_6-$NR'_dR'_e$; alquilenoC_1-C_6-$N^+R'_dR'_eR'_f$; alquilenoC_1-C_6-O-alquilenoC_1-C_6-OH; alquilenoC_1-C_6-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxiC_1-C_6;

el grupo:



o R'_a y R'_b forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo B_3,

o R'_a, R'_b y R'_c forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquiloC_3-C_8 con puente,

- R'_c, R'_d, R'_e, R'_f, independientemente uno de otro, representa a hidrógeno o un grupo alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado,
  o R'_d y R'_e forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo B_4,

  o R'_d, R'_e y R'_f forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquiloC_3-C_8 con puente,
- Y_1 representa un alquilenoC_1-C_4 lineal o ramificado,
- Y_2 representa un enlace, -O-, -O-CH_2-, -O-CO-, -O-SO_2-, -CH_2-, -CH_2-O, -CH_2-CO-, -CH_2-SO_2-,-C_2H_5-, -CO-, -CO-O-, -CO-CH_2-, -CO-NH-CH_2-, -SO_2-, -SO_2-CH_2-, -NH-CO-, -NH-SO_2-,
- m=0, 1 o 2,
- p=1, 2, 3 o 4,
- B_1, B_2, B_3 y B_4, independientemente uno de otro, representa un grupo heterocicloalquiloC_3-C_8, grupo que puede: (i) ser un grupo mono o bicíclico, en donde el grupo bicíclico incluye un sistema de anillos fusionados, con puente o espiro, (ii) contener, además del átomo de nitrógeno, uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, (iii) estar sustituido con uno o dos grupos seleccionados de: flúor, bromo, cloro, alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado, hidroxilo, –NH_2, oxo o piperidinilo,

entendiéndose también que:

- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto por de 5 a 10 miembros en el anillo, que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno (incluyendo nitrógenos cuaternarios),
- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono o bicíclico que contiene de 3 a 10 miembros en el anillo, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, con puente o espiro,
- “heterocicloalquilo” significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono o bicíclico, compuesto por de 3 a 10 miembros en el anillo, y que contiene de uno a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, SO, SO_2 y nitrógeno, entendiéndose que el grupo bicíclico puede ser de tipo fusionado o espiro,
- heteroarileno, cicloalquileno, heterocicloalquileno significan un heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo divalente,

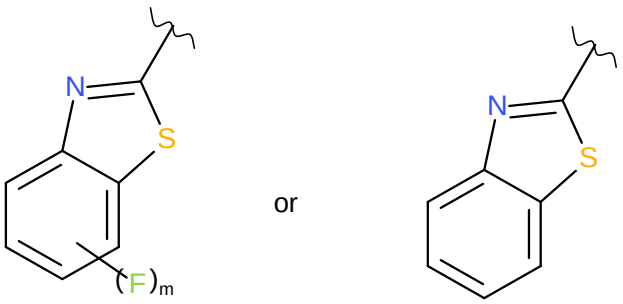
sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico y ácido canfórico.

Entre las bases farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina y *terc*-butilamina.

En la presente memoria se describen realizaciones enumeradas adicionales (E) de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales de la presente invención.

E2. Compuesto según E1 en donde Het_1 representa:



E3. Compuesto según E1 o E2 en donde R_1 representa un grupo metilo y R_2 representa un átomo de hidrógeno.

E4. Compuesto según E1 o E2 en donde R_1 y R_2 representan cada uno un grupo metilo o un átomo de hidrógeno.

E5. Compuesto según E1 o E2 en donde R_1 o R_2 representa un alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado sustituido opcionalmente con un hidroxilo o un grupo alcoxiC_1-C_6, preferiblemente un grupo seleccionado de: metilo, metoximetilo, hidroximetilo, etilo y prop-2-ilo.

E6. Compuesto según E1 o E2 en donde R_1 o R_2 representa un cicloalquiloC_3-C_6, preferiblemente un grupo ciclopropilo.

E7. Compuesto según E1 o E2 en donde R_1 representa un grupo trifluorometilo.

E8. Compuesto según E1 o E2 en donde R_2 representa un alquilenoC_1-C_6 lineal o ramificado-heterocicloalquilo, preferiblemente un grupo (4-metil-piperazin-1-il)propilo.

E9. Compuesto según E1 o E2 en donde R_1 y R_2 forman con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo ciclohexeno o ciclopenteno.

E10. Compuesto según cualquiera de E1 a E9 en donde R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

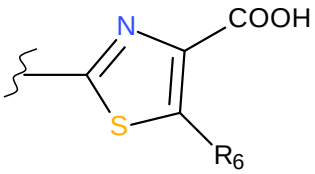
E11. Compuesto según cualquiera de E1 a E9 en donde R_3 representa $-X_1-PO(OH)_2$, $-X_1-SO_2(OH)$, $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$, en donde R_a o R_b, o ambos, representan un grupo seleccionado de alquilenoC$_1$-C$_6$-SO_2OH, alquilenoC$_1$-C$_6$-SO_2O^- y alquilenoC$_1$-C$_6$-$PO(OH)_2$.

E12. Compuesto según cualquiera de E1 a E9 en donde R_8 representa $-NR'_aR'_b$; $-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$, en donde R'_a y R'_b, o ambos, representan un grupo seleccionado de alquilenoC$_1$-C$_6$-SO_2OH y alquilenoC$_1$-C$_6$-$PO(OH)_2$.

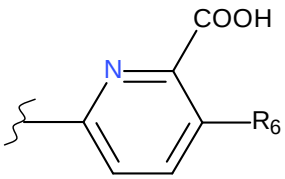
E13. Compuesto según cualquiera de E1 a E9 en donde R_3 representa un grupo seleccionado de: etilo, propilo; 2-metoxi-etilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, 3-dietilamino-propilo, 3-metoxi-propilo, 3-hidroxi-propilo, 3,4-dihidroxi-butilo, 4-metoxi-3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-3-metoxi-butilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 4,5-dihidroxi-pentilo, 4-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-2-morfolino-propilo, 5-hidroxi-4-metoxi-pentilo, 5-morfolino-4-hidroxi-pentilo, 3-hidroxi-2-metoxi-propilo, 5-[2-(dimetilamino)etil-metil-amino]-4-hidroxi-pentilo, 5-hidroxi-pentilo, 5-metoxi-4-hidroxi-pentilo, 5-(dimetilamino)-4-hidroxi-pentilo, 4-hidroxi-5-(trimetilamonio)pentilo, 5-[3-sulfonato-propil-dimetil-amonio]-4-hidroxi-pentilo, 4-hidroxi-5-(metilamino)pentilo, 3-carboxi-propilo, 5-[metil(4-piperidil)amino]pentilo, 5-(2-morfolinoetilamino)pentilo, 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etilamino)pentilo, 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etilamino)butilo, 4-hidroxi-5-[metil-[2-(metilamino)etil]amino]pentilo, 5-[2-(dietilamino)etilamino]-4-hidroxi-pentilo, 5-(4-Amino-1-piperidil)-4-hidroxi-pentilo, 4-hidroxi-5-piperazin-1-il-pentilo, 5-[2-(1-piperidil)etilamino]pentilo, 4-(4-Amino-1-piperidil)butilo, 4-[2-(dietilamino)etilamino]butilo, 5-(4-Amino-1-piperidil)pentilo, 4-[metil-[2-(metilamino)etil]amino]butilo, 4-(2-morfolinoetilamino)butilo, 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etilamino)butilo, 4-[(1-metil-4-piperidil)amino]butilo, 5-[2-(dietilamino)etilamino]pentilo, 4-piperazin-1-ilbutilo, 4-(metilamino)butilo, 5-piperazin-1-ilpentilo, 5-[metil-[2-(metilamino)etilo, 5-aminopentilo, 4-aminobutilo, 5-(metilamino)pentilo, 5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino]pentilo, 4-hidroxi-5-[metil(2-fosfonoetil)amino]pentilo, 6-(dimetilamino)hexilo, 3-(dimetilamino)propilo, 2-(trimetilamonio)etilo, 3-(trimetilamonio)propilo, 2-(dimetilamino)etilo, 4-(dimetilamino)butilo, 5-[3-sulfonato-propil-dimetil-amonio]pentilo, 4-(trimetilamonio)butilo, 4-hidroxi-5-quinuclidin-1-io-1-il-pentilo, 4-hidroxi-5-(1-aza-4-azoniabiciclo[2.2.2]octan-4-il)pentilo, 4-hidroxi-5-(4-metilmorfolin-4-io-4-il)pentilo, 5-(trimetilamonio)pentilo, 4-hidroxi-5-(1-metilpiperidin-1-io-1-il)pentilo, 5-(1,4-dimetilpiperazin-1-io-1-il)-4-hidroxi-pentilo, 6-(trimetilamonio)hexilo, 5-[3-hidroxipropil(dimetil)amonio]pentilo, 5-[2-hidroxietil(dimetil)amonio]pentilo, 5-

[carboximetil(dimetil)amonio]pentilo, 5-[carboximetil(dimetil)amonio]pentilo, 3-fosfonopropilo, 3-[3-sulfonato-propil-dimetil-amonio]propilo, 3-sulfopropilo, 4-sulfobutilo, 4-fosfonobutilo, 4-carboxibutilo, 3-aminopropilo, 3-azidopropilo, pent-4-in-1-ilo, 4-aminobutilo, 4-azidobutilo, hex-5-in-1-ilo, 5-azidopentilo.

E14. Compuesto según cualquiera de E1 a E13 en donde Het_2 representa:



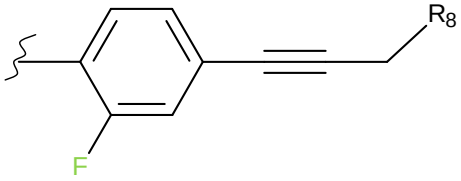
E15. Compuesto según cualquiera de E1 a E13 en donde Het_2 representa:



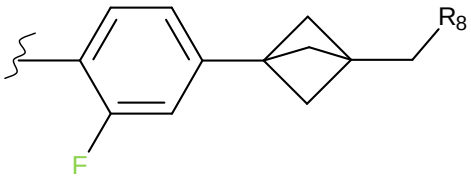
E16. Compuesto según E14 o E15 en donde R_6 representa un átomo de hidrógeno.

E17. Compuesto según E14 en donde R_6 representa un grupo–X_2-O-R_7 en donde X_2 es un grupo propileno.

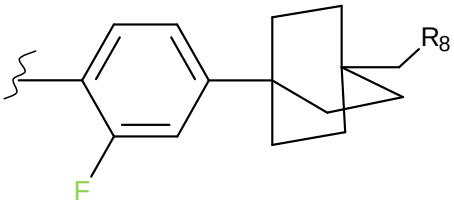
E18. Compuesto según E17 en donde R_7 representa el siguiente grupo:

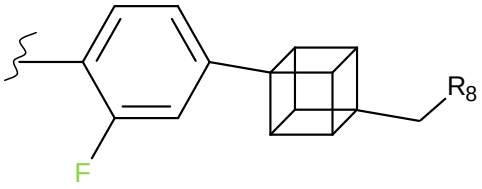


E19. Compuesto según E17 en donde R_7 representa el siguiente grupo:



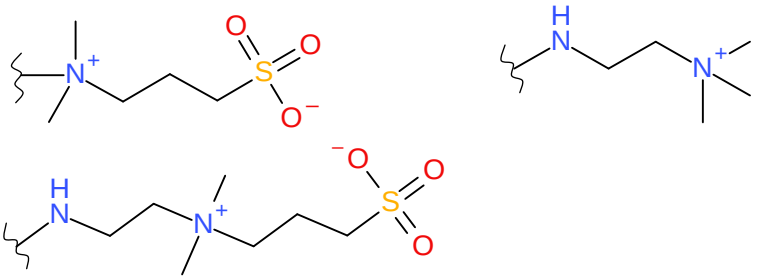
E20. Compuesto según E17 en donde R_7 representa el siguiente grupo:





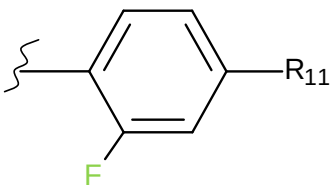
E21. El compuesto según cualquiera de E18 a E20 en donde R_8 representa $NR'_aR'_b$.

E22. Compuesto según cualquiera de E18 a E20 en donde R_8 representa un grupo seleccionado de: dimetilamino, metilamino, metiletilamino, dietilamino, metil[2-(metilamino)etil]amino, (2-hidroxietil)(metil)amino, 4-morfolinilo, pirrolidin-1-ilo, 1-piperidilo, [(*terc*-butoxi)carbonil](metil)amino, hidroxilo, bis(3-sulfopropil)amino, 3-sulfopropilamino, metil(3-sulfopropil)amino, metil(p-tolilsulfonil)amino, (4-metoxifenil)metil-metil-amino, 2-(dimetilamino)etilamino y:



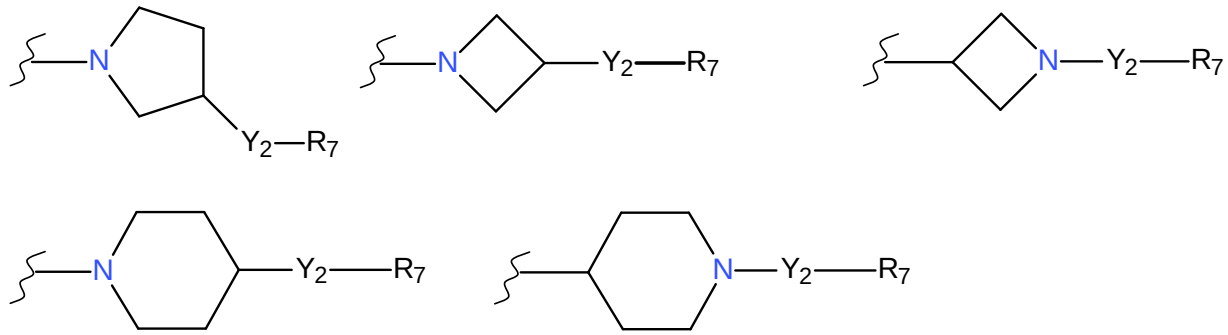
E23. Compuesto según cualquiera de E18 a E20 en donde R_8 representa un grupo seleccionado de: 3-piperazin-1-ilo, 4-meitilpiperazin-1-ilo, 3-hidroxipropil(metil)amino, [(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]-metil-amino, 3-hidroxipropilamino, [(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]amino, 4-hidroxibutil(metil)amino, [(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]-metil-amino, 4-hidroxibutilamino, [(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]amino.

E24. Compuesto según E17 en donde R_7 representa:



en donde R_{11} se selecciona de dimetilcarbamoílo, 3-(dimetilamino)propilo, 3-(metilamino)propilo, 3-(metilamino)propilo.

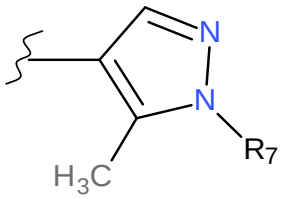
E25. Compuesto según E14 en donde R_6 representa un grupo heterocicloalquilenoC_3-C_6-Y_2-R_7 en donde el grupo heterocicloalquileno se selecciona de:



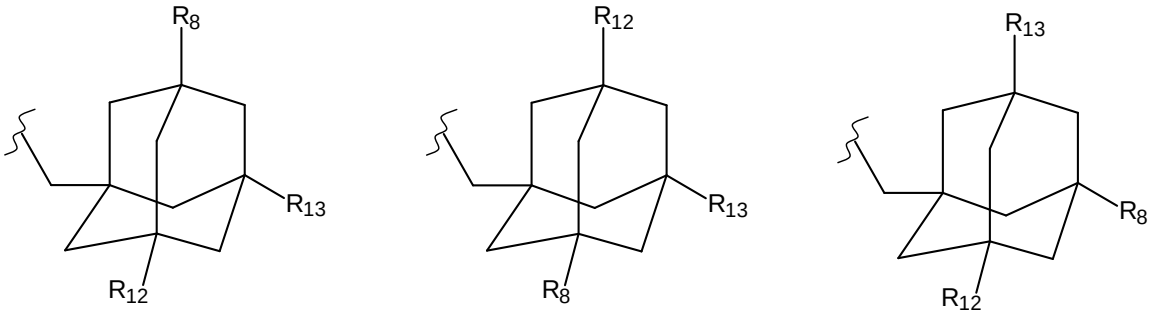
E26. Compuesto según E25 en donde R_7 se selecciona de: metilo, metiletilo, *terc*-butilo, 2-metilpropilo y fenilo, preferiblemente fenilo.

E27. Compuesto según E14 o E15 en donde R_6 representa -C=C(R_9)-Y_1-O-R_7 en donde Y_1 es un grupo metileno.

E28. Compuesto según E14 o E15 en donde R_6 representa:

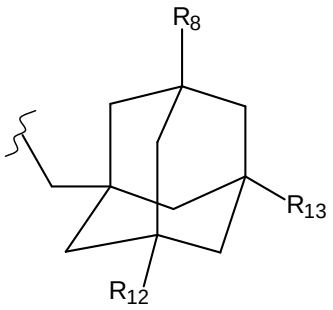


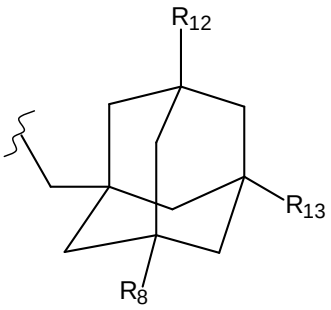
E29. El compuesto según E28 en donde R_7 representa un grupo seleccionado de:

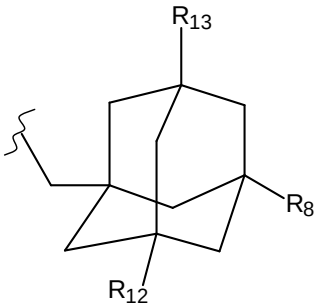


en donde R_8 representa -O-X'$_2$-NR'$_a$R'$_b$ o -X'$_2$-NR'$_a$R'$_b$, preferiblemente -O-X'$_2$-NR'$_a$R'$_b$.

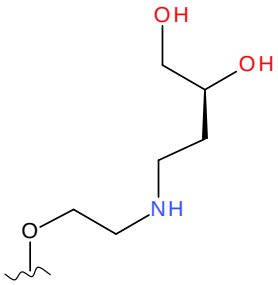
E30. Compuesto según E28 en donde R_7 representa un grupo seleccionado de:

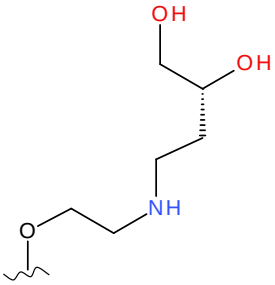




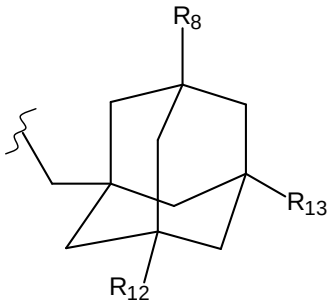


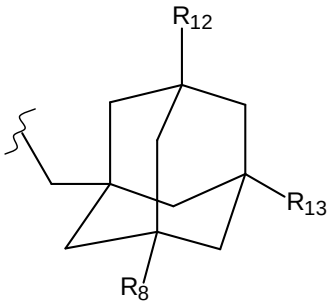
en donde R_8 representa un grupo seleccionado de: hidrógeno, 2-(metilamino)etoxi y:

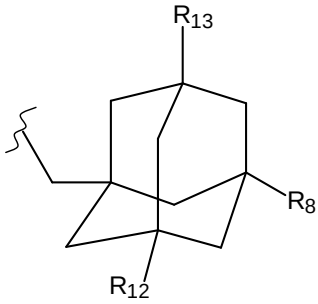




E31. El compuesto según E28 en donde R_7 representa un grupo seleccionado de:







en donde R_8 representa un grupo seleccionado de: 2-(dimetilamino)etoxi, 2-[(2-sulfoetil)amino]etoxi, 2-[metil(2-sulfoetil)amino]etoxi, 2-(3-hidroxipropilamino)etoxi, 2-(3-metoxipropilamino)etoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(2-carboxietilamino)etoxi, 2-[(3-hidroxifenil)metilamino]etoxi, 2-(metilamino)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 2-(4-hidroxibutilamino)etoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 2-[3-hidroxipropil(metil)amino]etoxi, 2-[4-hidroxibutil(metil)amino]etoxi; 2-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]etoxi; 2-[bis(3-hidroxipropil)amino]etoxi

E32. Un compuesto según E1 seleccionado del siguiente grupo:

- Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-hidroxibutil)amino)-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-4-metoxi-butil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(2,3-dihidroxipropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4,5-dihidroxipentil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxipropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(trimetilamonio)pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato,
- 3-[[5-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-carboxi-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-2-il]amino]-2-hidroxi-pentil]-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[metil(3-sulfopropil)amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-

2-il)amino]-5-ciclopropilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(dietilamino)etilamino]-4-hidroxi-pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-5-piperazin-1-il-pentil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(2*S*)-3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropil]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[4-aminobutil-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[5-aminopentil-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[3-(dimetilamino)propil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)but-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(trimetilamonio)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato,
- 3-[2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-4-carboxi-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inilamino]etil-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(4-metilmorfolin-4-io-4-il)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato,
- 2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-4-carboxi-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inilamino]etil-trimetil-amonio,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[6-

(trimetilamonio)hexil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato,

- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-hidroxietil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[carboximetil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato,
- 3-[[5-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-carboxi-5-[3-[2-fluoro-4-[(*E*)-3-oxoprop-1-enil]fenoxi]propil]tiazol-2-il]amino]-2-hidroxi-pentil]-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[1-[(dimetilamino)metil]-3-biciclo[*1.1.1*]pentanil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-fosfonopropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-carboxipropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-fosfonopropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-sulfopropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-sulfobutil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-fosfonobutil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-

carboxibutil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(pent-4-in-1-il)amino]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{3-[2-fluoro-4-(3-{metil[2-(metilamino)etil]amino}prop-1-in-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(2-fluoro-4-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]prop-1-in-1-il}fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{3-[2-fluoro-4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[5-azidopentil-[6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

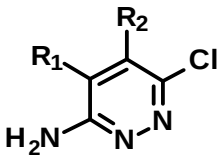
E33. Un compuesto según E1 seleccionado del siguiente grupo:

- ácido 6-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino]-3-[1-({3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetiladamantan-1-il}metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-(3-hidroxipropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-(3-metoxipropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- ácido 6-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino]-3-(1-{[3-(2-{[(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]amino}etoxi)-5,7-dimetiladamantan-1-il]metil}-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina-2-carboxílico,
- ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,

- ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-(2-carboxietilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-[(3-hidroxifenil)metilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxipropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

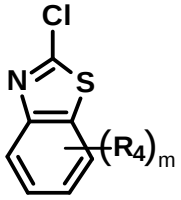
E34. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de E1 a E33, proceso que se caracteriza porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



(II)

en donde R_1 y R_2 son como se definen en la fórmula (I),

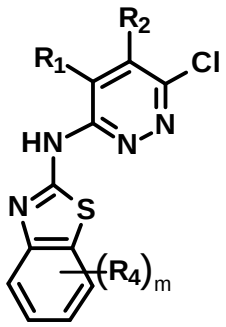
compuesto de fórmula (II) que se somete a una reacción de Buchwald, en un medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio (preferiblemente $Pd_2(dba)_3$), de una base (preferiblemente Cs_2CO_3 y DIPEA), de una fosfina (preferiblemente Xantphos) y del compuesto de fórmula (III):



(III)

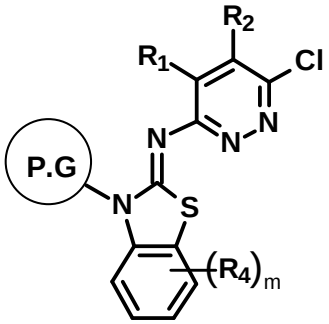
en donde R_4 y m son como se definen en la fórmula (I),

para rendir el compuesto de fórmula (IV):



(IV)

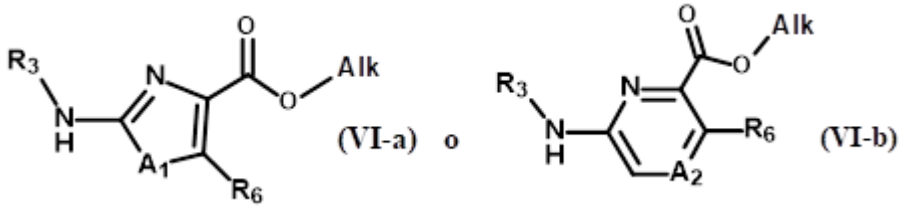
la función amino del compuesto de fórmula (IV) se protege además para rendir el compuesto de fórmula (V):



(V)

en donde (P.G) representa un grupo protector (preferiblemente un grupo 2-trimetilsililetoximetilo),

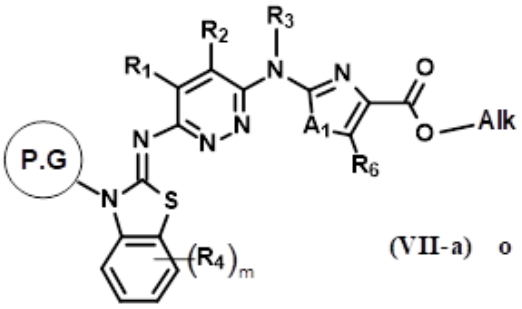
compuesto de fórmula (V) que se somete además a una reacción de Buchwald, en un medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio (preferiblemente $Pd_2(dba)_3$), de una base (preferiblemente Cs_2CO_3 y DIPEA), de una fosfina (preferiblemente Xantphos) y del compuesto de fórmula (VI):



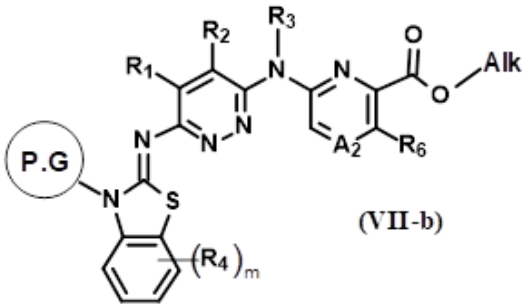
(VI-a) o **(VI-b)**

en donde A_1, R_3 y R_6 son como se definen en la fórmula (I) y Alk representa un grupo alquiloC_1-C_6,

para rendir el compuesto de fórmula (VII-a) o (VII-b):



(VII-a) o

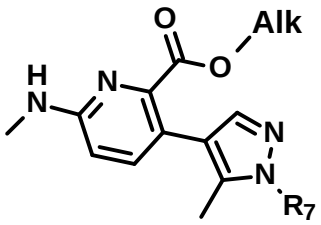


(VII-b)

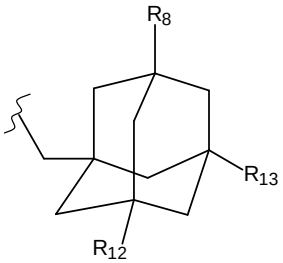
el grupo benzotiazol de dicho compuesto de fórmula (VII-a) o (VII-b) se desprotege (usando preferiblemente HF×Pir) y la función éster se hidroliza (usando preferiblemente $LiOH \times H_2O$) para rendir el compuesto de fórmula (I),

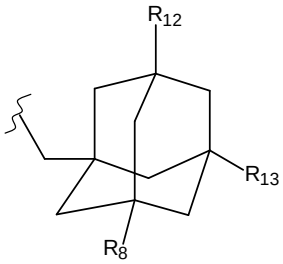
compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que puede convertirse en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros según una técnica de separación convencional, entendiéndose que, en cualquier momento que se considere apropiado en el curso del proceso descrito anteriormente, los grupos hidroxi, amino, carboxílico y fosfono de los reactivos o intermedios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según los requerimientos de la síntesis.

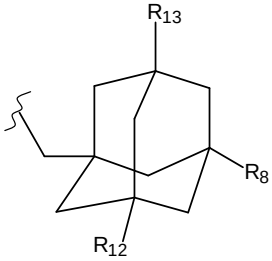
E35. Proceso según E34 en donde el compuesto (VI-b) es:



y en donde R_7 se selecciona del grupo:

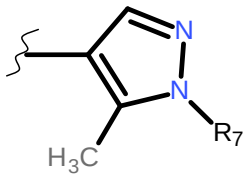






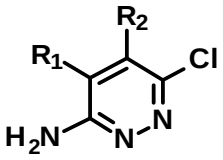
en donde R_8, R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula (I).

E36. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según E28 en donde R_6 representa:



y R_7 es como se define en la fórmula (I),

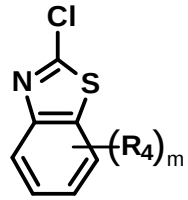
proceso que se caracteriza porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



(II)

en donde R_1 y R_2 son como se definen en la fórmula (I),

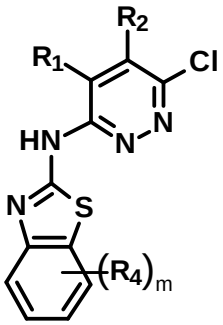
compuesto de fórmula (II) que se somete a una reacción de Buchwald, en un medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio (preferiblemente $Pd_2(dba)_3$), de una base (preferiblemente Cs_2CO_3 y DIPEA), de una fosfina (preferiblemente Xantphos) y del compuesto de fórmula (III):



(III)

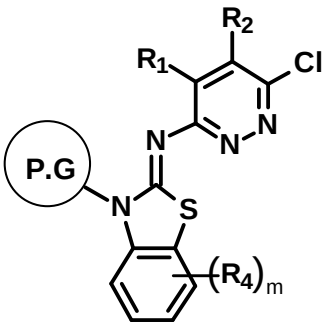
en donde R_4 y m son como se definen en la fórmula (I),

para rendir el compuesto de fórmula (IV):



(IV)

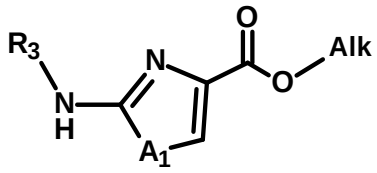
la función amino del compuesto de fórmula (IV) se protege además para rendir el compuesto de fórmula (V):



(V)

en donde (P.G) representa un grupo protector (preferiblemente un grupo 2-trimetilsililetoximetilo),

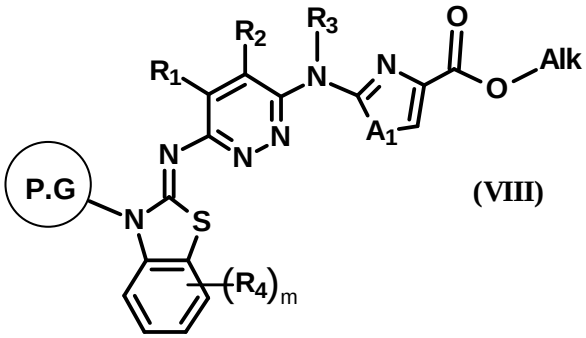
compuesto de fórmula (V) que se somete además a una reacción de Buchwald, en un medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio (preferiblemente $Pd_2(dba)_3$), de una base (preferiblemente Cs_2CO_3 y DIPEA), de una fosfina (preferiblemente Xantphos) y del compuesto de fórmula (VI'):



(VI')

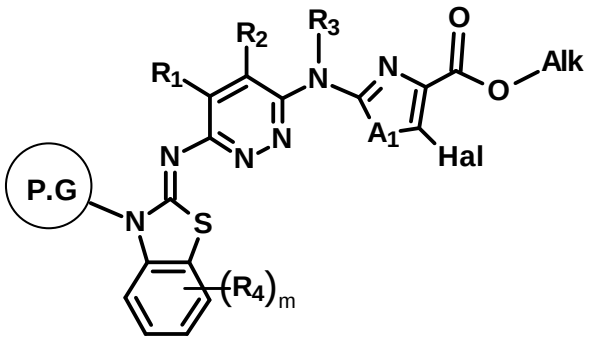
en donde A_1 y R_3 son como se definen en la fórmula (I) y Alk representa un grupo alquiloC_1-C_6,

para rendir el compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

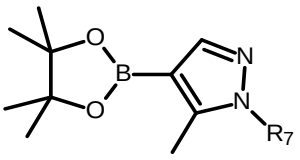
compuesto de fórmula (VIII) que se somete a una halogenación (usando preferiblemente *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida) para rendir el compuesto de fórmula (IX):



(IX)

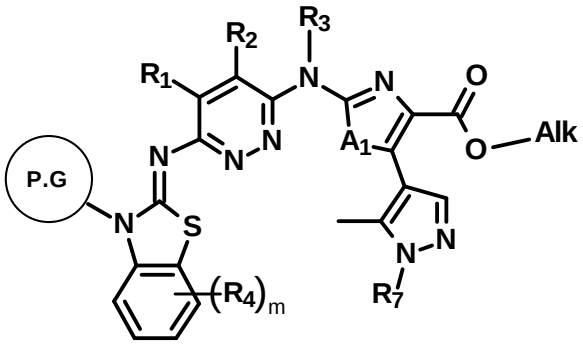
en donde Hal representa un átomo de halógeno,

compuesto de fórmula (IX) que se somete además a una reacción de acoplamiento de Suzuki, en un medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio (preferiblemente $Pd(dppf)Cl_2$), de una base (preferiblemente carbonato de potasio), con un compuesto de fórmula (X):



(X)

para rendir el compuesto de fórmula (XI):

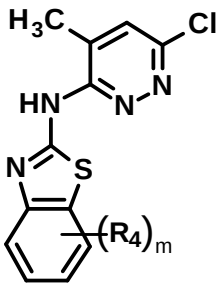


(XI)

el grupo benzotiazol de dicho compuesto de fórmula (XI) se desprotege (usando preferiblemente HF×Pir) y la función éster se hidroliza (usando preferiblemente $LiOH \times H_2O$) para rendir el compuesto de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que puede convertirse en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros según una técnica de separación convencional, entendiéndose que, en cualquier momento que se considere apropiado en el curso del proceso descrito anteriormente, los grupos hidroxi, amino, carboxílico y fosfono de los reactivos o intermedios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según los requerimientos de la síntesis.

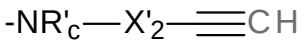
E37. Intermedio de la síntesis según E34 o E36 que es:



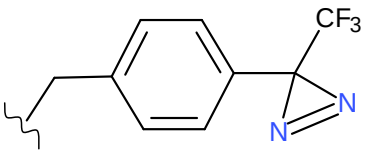
en donde R_4 y m son como se definen en la fórmula (I), preferiblemente R_4 representa un átomo de hidrógeno.

E38. El compuesto según E1 en donde R_4 representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo o metoxi.

E39. El compuesto según E1 en donde R_8 representa un grupo seleccionado de: hidrógeno; alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado, -NR'$_a$R'$_b$; -NR'$_a$-CO-OR'$_c$; -N$^+$R'$_a$R'$_b$R'$_c$; -O-R'c; -NH-X'$_2$-N$^+$R'$_a$R'$_b$R'$_c$; -O-X'$_2$-NR'$_a$R'$_b$, -NR'$_c$-X'$_2$-N_3 y:



E40. El compuesto según E1 en donde R'$_a$ y R'$_b$ independientemente uno de otro, representan un grupo seleccionado de: hidrógeno; heterocicloalquilo; -SO_2-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado; alquiloC_1-C_6 lineal o ramificado sustituido opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo; alquilenoC_1-C_6-SO_2OH; alquilenoC_1-C_6-SO_2O^-; alquilenoC_1-C_6-COOH; alquilenoC_1-C_6-$PO(OH)_2$; alquilenoC_1-C_6-NR'$_d$R'$_e$; alquilenoC_1-C_6-N$^+$R'$_d$R'$_e$R'$_f$; alquilenoC_1-C_6-O-alquilenoC_1-C_6-OH; alquilenoC_1-C_6-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un grupo alcoxiC_1-C_6;
el grupo:



o R'$_a$ y R'$_b$ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo B_3,

o R'_a, R'_b y R'_c forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquiloC_3-C_8 con puente.

E41. Compuesto según cualquiera de E1 a E31 en donde m=1.

El estudio farmacológico de los compuestos de la invención ha mostrado que tienen propiedades proapoptóticas. La capacidad de reactivar el proceso apoptótico en células tiene un gran interés terapéutico en el tratamiento de cánceres y de enfermedades inmunes y autoinmunes. En particular, los compuestos según la invención serán útiles en el tratamiento de cánceres resistentes a quimio o radioterapia.

En otra realización, los compuestos de la invención podrían usarse para tratar enfermedades o afecciones caracterizadas por un exceso de actividad o una actividad desrregulada de las plaquetas, especialmente afecciones protrombóticas.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término “tratar”, “tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o parar o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, “tratar”, “tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, “tratar”, “tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien físicamente, (*p. ej.*, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (*p. ej.*, estabilización de un parámetro físico), o ambos.

Entre los tratamientos del cáncer considerados pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, el tratamiento de malignidades hematológicas y de tumores sólidos. Las malignidades hematológicas incluyen mieloma, especialmente mieloma múltiple, linfoma, especialmente Linfoma No de Hodgkin (NHL) y más especialmente Linfoma de Células B Grande Difuso (DLBCL), y leucemia, especialmente Leucemia Linfocítica Crónica (CLL), Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T (T-ALL), Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B (B-ALL) y Leucemia Mielógena Aguda (AML). Los tumores sólidos incluyen los cánceres de vejiga, cerebro, mama, útero, esófago e hígado, cáncer colorrectal, cáncer renal, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer pancreático y cáncer de pulmón,

especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas.

En particular, la T-ALL resulta de la transformación leucémica de precursores de células tímicas y su parada en estadios específicos de la diferenciación. A pesar de informaciones recientes y extensas sobre los mecanismos moleculares y celulares responsables del inicio y progresión de la T-ALL, este conocimiento no se ha traducido en terapias dirigidas eficientes. Los tratamientos clínicos actuales incluyen quimioterapia asociada o no con trasplante de células madre hematopoyéticas con tasas de supervivencia que permanecen alrededor del 50 y 70% en casos de adultos y pediátricos, respectivamente. Tanto en los casos pediátricos como de adultos, las recidivas muestran un pronóstico muy malo, reforzando la necesidad del descubrimiento de nuevas opciones terapéuticas (Passaro *et al.*, *Immunol. Rev.* 2016 mayo;271(1):156-72). Se ha mostrado que los inhibidores duales Bcl-2/Bcl-xL, como ABT-263 y ABT-737, tienen una actividad prometedora en modelos de xenoinjerto derivados de pacientes con T-ALL (Van Delft *et al. Cancer Cell* 2006;10:389-99; Suryani *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2014,20:4520-31). Otros estudios han reportado un requerimiento diferencial para Bcl-xL o Bcl-2 para la supervivencia de T-ALL madura frente a muy inmadura (subgrupo ETP) (Chonghaile *et al.*, *Cancer Discov.* 2014;4:1074-87). El inhibidor selectivo de Bcl-xL, A-1331852, descrito previamente también ha mostrado tener actividad in vitro e in vivo en el modelo de xenoinjerto de la línea celular de T-ALL madura, MOLT-4 (Leverson *et al.*, *Sci. Transl. Med.* 2015 mar 18;7(279):279ra40). En una realización particular, la inhibición del crecimiento tumoral también se observó en el modelo de xenoinjerto MOLT-4 después de tratamiento con los inhibidores de Bcl-xL de la invención. Estos datos apoyan el uso de los presentes compuestos en el tratamiento de T-ALL.

Entre los tratamientos de las enfermedades autoinmunes considerados pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, el tratamiento de la artritis reumatoide (RA) y del lupus eritematoso sistémico (SLE).

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), como el ingrediente activo, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En particular, estas composiciones farmacéuticas son interesantes para su uso como agentes proapoptóticos y/o antiproliferativos,

particularmente, en el tratamiento de cánceres y de enfermedades autoinmunes y del sistema inmune.

Los excipientes adecuados según la invención incluyen diluyentes, lubricantes, ligantes, agentes de disgregación, estabilizantes, conservantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes y saporíferos.

Como ejemplo no limitativo pueden mencionarse:

- *como diluyentes*: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerol,
- como *lubricantes*: sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y calcio, polietilen glicol,
- *como aglutinantes*: silicato de magnesio y aluminio, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona,
- *como disgregantes*: agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención pueden mencionarse más especialmente aquellas que son adecuadas para administración oral, parenteral, nasal, per o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, especialmente comprimidos, grageas, comprimidos sublinguales, cápsulas, pastillas sublinguales, cápsulas, pastillas para chupar, preparaciones inyectables o bebibles, aerosoles, gotas oculares o nasales, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y modo de administración particular, sin ser tóxica para el paciente. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, la ruta de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que se está empleando, la tasa y grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historial médico previo del paciente que se está tratando, y factores similares muy conocidos en las técnicas médicas.

Una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención dependerá de los factores descritos anteriormente y puede variar de 0,01 mg a 2,5 g al día en una o más administraciones.

En otro aspecto, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso seleccionado de agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteasoma, inhibidores de quinasa y anticuerpos, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación y a su uso en la fabricación de medicamentos para uso en el tratamiento del cáncer.

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Alternativamente, los compuestos de la invención pueden unirse a anticuerpos monoclonales. Los Conjugados Anticuerpo Fármaco (ADC) representan una nueva clase de terapéuticos que se forman por la unión química de un fármaco citotóxico a un anticuerpo monoclonal a través de un conector. El anticuerpo monoclonal de un ADC se une selectivamente a un antígeno diana de una célula (p. ej., célula cancerosa) y libera el fármaco en la célula. Los ADC tienen un potencial terapéutico porque combinan la especificidad del anticuerpo y el potencial citotóxico del fármaco. No obstante, el desarrollo de los ADC como agentes terapéuticos ha logrado hasta ahora un éxito limitado debido a una variedad de factores tales como perfiles de toxicidad desfavorables, eficacias bajas y parámetros farmacológicos pobres. Por consiguiente, todavía existe una necesidad de nuevos ADC que superen estos problemas y puedan administrar Bcl-xL selectivamente a las células cancerosas diana.

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden unirse a fragmentes de anticuerpos monoclonales o unirse a proteínas de soporte que pueden estar o no relacionadas con anticuerpos monoclonales. Debe entenderse que los fragmentos de anticuerpo son fragmentos del tipo Fv, scFv, Fab, F(ab')2, F(ab'), scFv-Fc o diacuerpos, que tienen generalmente la misma especificidad de unión que el anticuerpo del que provienen. Según la presente invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención pueden obtenerse empezando a partir de anticuerpos por métodos tales como digestión con enzimas, tales como pepsina o papaína, y/o por escisión de los puentes disulfuro por reducción química. De otra manera, los fragmentos de anticuerpo comprendidos en la presente invención pueden obtenerse por técnicas de recombinación

genética, muy conocidas asimismo para el experto en la técnica o también por síntesis peptídica mediante, por ejemplo, sintetizadores automáticos de péptidos tales como los suministrados por la empresa Applied Biosystems, etc.

Las proteínas de soporte que pueden estar o no relacionadas con anticuerpos monoclonales se entiende que significa una proteína que contiene o no un plegamiento de inmunoglobulina y que rinde una capacidad de unión similar a un anticuerpo monoclonal. El experto en la técnica sabe cómo seleccionar el soporte proteico. Más particularmente, se sabe que, para ser seleccionado, dicho soporte debe presentar varias características como sigue (Skerra, *J. Mol. Recogn.* 2000, 13, 167-187): buena conservación filogenética, arquitectura robusta con una organización molecular tridimensional muy conocida (tal como, por ejemplo, cristalografía o RMN), pequeño tamaño, ausencia de o solo un grado bajo de modificaciones posteriores a la traducción, facilidad de producción, expresión y purificación. Dicho soporte proteico puede ser, pero sin limitación, una estructura seleccionada del grupo que consiste en fibronectina y preferentemente el décimo dominio de fibronectina de tipo III (FNfn10), lipocalina, anticalina (Skerra, *J. Biotechnol.* 2001, 74, 257-75), el derivado Z de proteína del dominio B de la proteína A estafilococal, tiorredoxina A o cualquier proteína con un dominio repetido tal como una "repetición de anquirina" (Kohl et al. *PNAS* 2003, 100, 1700-1705), "repetición de armadillo", "repetición rica en leucina" o "repetición de tetratricopéptido". También podría mencionarse un derivado de soporte de toxinas (tales como, por ejemplo, toxinas de escorpión, insecto, planta o molusco) o inhibidores proteicos de la óxido nítrico sintasa neuronal (PIN).

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan de ninguna forma. Todos los intermedios para preparar los Ejemplos están bien disponibles comercialmente o puede obtenerlos el experto en la técnica usando reacciones químicas convencionales descritas en la bibliografía.

PROCEDIMIENTOS GENERALES

Todos los reactivos obtenidos de fuentes comerciales se usaron sin más purificación. Los disolventes anhidros se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin más secado.

Cromatografía en Columna

La cromatografía en columna flash automatizada se realizó en un ISCO CombiFlash® Rf 200 o CombiFlash® Rf+ Lumen™ usando Columnas Flash de Sílice de Fase Normal RediSep® Rf (35-70µm, 60 Å), Columnas de Alto Rendimiento de Sílice de Fase Normal RediSep Rf Gold® (20-40µm, 60 Å), Columnas C18 de Fase Inversa RediSep® Rf (40-63 µm, 60 Å), o Columnas de Alto Rendimiento C18 de Fase Inversa RediSep Rf Gold® (20-40 µm, 100 Å).

TLC

La cromatografía en capa fina se llevó a cabo con placas de 5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice de Merck Tipo 60 F_{254}.

Reacciones de Microondas

El calentamiento con microondas se realizó con un CEM Discover® SP, o con un Reactor de Microondas Monoonda Anton Paar.

RMN

Las mediciones de ^{1}H-RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance III 500 MHz, un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz, o un espectrómetro Bruker DPX-400 usando DMSO-d_6 o $CDCl_3$ como disolvente. Los datos de 1H RMN están en la forma de valores delta, proporcionados en parte por millón (ppm), usando el pico residual del disolvente (2,50 ppm para DMSO-d_6 y 7,26 ppm para $CDCl_3$) como estándar interno. Los patrones de división se designan como: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintete), sept (septete), m (multiplete), br s (singlete ancho), dd (doblete de dobletes), td (triplete de dobletes), dt (doblete de tripletes), ddd (doblete de doblete de dobletes).

LC-MS Analítica

Determinados compuestos de la presente invención se caracterizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento-espectroscopía de masa (HPLC-MS) en Agilent HP1200 con LC-MS cuadrupolo Agilent 6140, operando en modo de ionización por electropulverización iónica positivo o negativo. El rango de escaneo de peso molecular es 100 a 1.350. Se hizo una

detección paralela por UV a 210 nm y 254 nm. Las muestras se suministraron como una disolución 1 mM en ACN, o en THF/H_2O (1:1) con una inyección de bucle de 5 µL. Los análisis de LCMS se realizaron en dos instrumentos, uno de los cuales se operó con eluyentes básicos, y el otro con eluyentes ácidos.

LCMS básica: columna Gemini-NX, 3 µm, C18, 50 mm × 3,00 mm d.i. a 23 °C, a una velocidad de flujo de 1 mL min-1 usando bicarbonato de amonio 5 mM (Disolvente A) y acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente empezando a partir del Disolvente A al 100% y finalizando con Disolvente B al 100% durante una diversa/determinada duración de tiempo.

LCMS ácida: columna KINATEX XB-C18-100A, 2,6µm, 50 mm*2,1 mm a 40 °C, a una velocidad de flujo de 1 mL min-1 usando ácido fórmico acuoso al 0,02% v/v (Disolvente A) y ácido fórmico al 0,02% v/v en acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente empezando a partir del Disolvente A al 100% y finalizando con Disolvente B al 100% durante una diversa/determinada duración de tiempo.

Determinados otros compuestos de la presente invención se caracterizaron por HPLC-MS bajo los métodos nombrados específicos como sigue. Para todos estos métodos, la detección por UV fue por un detector de matriz de diodos a 230, 254, y 270 nm. El volumen de inyección de las muestras fue 1 µL. Las eluciones con gradiente se operaron definiendo las velocidades de flujo y el porcentaje de las mezclas de las siguientes fases móviles, usando disolventes de grado HPLC:

Disolvente A: formato de amonio acuoso 10 mM + ácido fórmico al 0,04% (v/v)

Disolvente B: Acetonitrilo + Disolvente A al 5,3% (v/v) + ácido fórmico al 0,04% (v/v).

Los tiempos de retención (RT) para estos métodos nombrados se reportan en minutos. La ionización se registra en modo positivo, modo negativo, o modo cambiante positivo-negativo. Los detalles específicos para los métodos individuales se proporcionan a continuación.

<u>Métodos de LCMS-V-B</u>

Usando un instrumento Agilent de la serie 1200 SL ligado a un cuadrupolo sencillo Agilent MSD 6140 con una fuente multimodal ESI-APCI (Métodos LCMS-V-B1 y LCMS-V-B2) o usando un instrumento Agilent de la serie 1290 Infinity II conectado a un Agilent TOF 6230 con una fuente de corriente en chorro ESI (Método LCMS-V-B1); columna: Thermo Accucore 2,6 µm, C18, 50 mm x 2,1 mm a 55 ºC. Detalles del gradiente para los métodos LCMS-V-B1 y LCMS-V-B2:

Tiempo (min)	LCMS-V-B1		LCMS-V-B2		Flujo (mL/min)
	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	
0	95	5	60	40	1,1
0,12	95	5	60	40	1,3
1,30	5	95	2	98	1,3
1,35	5	95	2	98	1,6
1,85	5	95	2	98	1,6
1,90	5	95	2	98	1,3
1,95	95	5	95	5	1,3

Método de LCMS-V-C

Usando un instrumento Agilent de la serie 1200 SL ligado a un cuadrupolo sencillo Agilent MSD 6140 con una fuente multimodal ESI-APCI; columna: Agilent Zorbax Eclipse plus 3,5 μm, C18(2), 30 mm x 2,1 mm a 35 ºC. Detalles del gradiente para el método LCMS-V-C:

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Flujo (mL/min)
0	95	5	1
0,25	95	5	1
2,50	95	5	1
2,55	5	95	1,7
3,60	5	95	1,7
3,65	5	95	1
3,70	95	5	1
3,75	95	5	1

HPLC Preparativa

Determinados compuestos de la presente invención se purificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en un sistema de Cromatografía Líquida Armen Spot o Teledyne EZ con una columna Gemini-NX® 10 µM C18, 250 mm × 50 mm d.i. operando a una velocidad de flujo de 118 mL min-1 con detección por UV en matriz de diodos (210 – 400 nm) usando disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN o TFA al 0,1% en agua y MeCN como eluyentes.

Determinados otros compuestos de la presente invención se purificaron por HPLC bajo los métodos nombrados específicos como sigue:

Métodos de HPLC-V-A

Estos se realizaron en un sistema de autopurificación Waters FractionLynx MS, con una columna Gemini® 5 µm C18(2), 100 mm × 20 mm d.i. de Phenomenex, operando a una velocidad de flujo de 20 cm^3min^{-1} con detección por UV en matriz de diodos (210–400 nm) y recogida dirigida por masa. El espectrómetro de masa fue un espectrómetro Waters Micromass ZQ2000, operando en modos de ionización por electropulverización iónica positivo o negativo, con un rango de escaneo de peso molecular de 150 a 1.000.

Método de HPLC-V-A1 (pH 4):

Disolvente A: acetato de amonio acuoso 10 mM + ácido fórmico al 0,08% (v/v); Disolvente B: acetonitrilo + Disolvente A al 5% (v/v) + ácido fórmico al 0,08% (v/v)

Método de HPLC-V-A2 (pH 9):

Disolvente A: acetato de amonio acuoso 10 mM + amoniaco conc. al 0,08% (v/v); Disolvente B: acetonitrilo + Disolvente A al 5% (v/v) + amoniaco conc. al 0,08% (v/v)

Métodos de HPLC-V-B

Realizados en un sistema AccQPrep HP125 (Teledyne ISCO), con una columna Gemini® NX 5 µm C18(2), 150 mm × 21,2 mm d.i. de Phenomenex, operando a una velocidad de flujo de 20 cm^3min^{-1} con detección por UV (214 y 254 nm) y ELS.

Método de HPLC-V-B1 (pH 4):

Disolvente A: agua + ácido fórmico al 0,08% (v/v); disolvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,08% (v/v).

Método de HPLC-V-B2 (pH 9):

Disolvente A: agua + amoniaco conc. al 0,08% (v/v); disolvente B: acetonitrilo + amoniaco conc. al 0,08% (v/v).

Método de HPLC-V-B3 (neutro):

Disolvente A: agua; Disolvente B: acetonitrilo.

GC-MS Analítica

La combinación de cromatografía de gas y espectrometría de masa de baja resolución (GC-MS) se realizó en un cromatógrafo de gas Agilent 6850 y espectrómetro de masa Agilent 5975C usando una columna de 15 m × 0,25 mm con recubrimiento de HP-5MS 0,25 µm y helio como gas transportador. Fuente de iones: EI+, 70 eV, 230 °C, cuadrupolo: 150°C, interfaz: 300 °C.

MS de Alta Resolución

Los espectros de masa de alta resolución se adquirieron en un espectrómetro de masa de tiempo de vuelo Agilent 6230 equipado con una fuente de iones por electropulverización de Corriente en Chorro en modo iónico positivo. Las inyecciones de 0,5µl se dirigieron al espectrómetro de masa a una velocidad de flujo de 1,5 ml/min (programa de gradiente de amonio-formato 5mM en agua y acetonitrilo), usando un sistema de HPLC Agilent 1290 Infinity. Parámetros de la Corriente en Chorro: flujo y temperatura del gas de secado (N2): 8,0 l/min y 325 °C, respectivamente; presión del gas nebulizador (N2): 30 psi; voltaje del capilar: 3.000 V; flujo y temperatura del gas protector: 325 °C y 10,0 l/min; parámetros de TOFMS: voltaje del fragmentador: 100 V; potencial de separación: 60 V; OCT 1 RF Vpp:750 V. Los espectros de masa de barrido completo se adquirieron sobre el rango m/z 105-1.700 a una velocidad de adquisición de 995,6 ms/espectro y se procesaron por el software Agilent MassHunter B.04.00.

Denominación química

Se generaron nombres preferidos por la IUPAC usando la funcionalidad ‘Estructura a Nombre’ (s2n) de ChemAxon en *MarvinSketch* o *JChem para Excel* (JChem versiones 16.6.13 – 18.22.3), o con la funcionalidad de denominación química proporcionada por Biovia® Draw 4.2.

Abreviaturas

Ahx	monómero del ácido 6-hexanoico
Boc	*terc*-butiloxicarbonilo
Boc_2O	dicarbonato de di-*terc*-butilo
^tBuOH	*terc*-butanol
cc. o conc.	concentrado
CyOH	ciclohexanol
dba	(1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona, dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
DEA	dietanolamina
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPA	*N*-isopropilpropan-2-amina, diisopropilamina
DIPEA	*N*-etil-*N*-isopropil-propan-2-amina, diisopropiletilamina
EtO_2	dietil éter
EtOAc	acetato de etilo
eq.	equivalente
HF×Pir	Fluoruro de hidrógeno piridina
hs	*homo sapiens*
LDA	diisopropilamida de litio
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MTBE	metil *terc*-butil éter
on	toda la noche
Pd\C	paladio sobre carbón
PPh_3	trifenilfosfina

rt	temperatura ambiente
RT	tiempo de retención (en minutos)
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBAOH	hidróxido de tetrabutilamonio
TBSCl	*terc*-butil-cloro-dimetil-silano
TEA	*N*,*N*-dietiletanamina
TFA	ácido 2,2,2-trifluoroacético
pTSA	ácido 4-metilbencenosulfónico
THF	tetrahidrofurano
TIPSCl	cloro(triisopropil)silano
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
Xantphos Pd G3	metanosulfonato de [(4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II)
BINAP	2,2′-Bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftilo
rac-BINAP Pd G3	metanosulfonato de [(2,2′-Bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II)
$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$	[1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	Cloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio
$Pd(AtaPhos)_2Cl_2$	bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II)

Procedimientos Generales Nombrados

Los siguientes son procedimientos experimentales representativos que se refieren por su nombre en las preparaciones subsiguientes.

Procedimiento General de Sonogashira

La mezcla de 1 eq. de halogenuro de arilo, 2 eq. de acetileno, 0,05 eq. de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 0,05 eq. de CuI, y DIPA (1 mL/mmol) en THF (5 mL/mmol) se mantuvo a 60 °C. Después de alcanzar una conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el intermedio crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash.

Procedimiento General de Desprotección con HFIP

El sustrato en *1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol* (10 mL/mmol) se mantuvo a 100-120 °C en una botella de presión. Después de alcanzar una conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el intermedio crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash.

Procedimiento General de Alquilación

La mezcla de 1 eq. de fenol/carbamato, 1-2 eq. de yoduro o bromuro de alquilo, y 2-3 eq. de Cs_2CO_3 en acetona (5 mL/mmol) se agitó a rt para fenoles y a 55 °C para carbamatos. Después de alcanzar una conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el intermedio crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash o cromatografía en columna flash en fase inversa.

Procedimiento General de Mitsunobu

A la mezcla de 1,0-1,5 eq. de alcohol alifático, 1 eq. de carbamato/fenol, y 1-2 eq. de *trifenilfosfina* en THF o tolueno (5 mL/mmol) se añadieron 1-3 eq. de *azodicarboxilato* de *ditercbutilo* / *azodicarboxilato* de *diisopropilo* en una parte. La mezcla se agitó a rt o 50 °C, si fue necesario, para el carbamato y a rt para el fenol. Después de alcanzar una conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el intermedio crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash.

Procedimiento General de Buchwald I

La mezcla de 1 eq. de cloro-sustrato, 2 eq. de *1,3-benzotiazol-2-amina*, 0,1 eq. de $Pd_2(dba)_3$, 0,2 eq. de XantPhos y 3 eq. de DIPEA en CyOH (5 mL/mmol) se mantuvo a 140 °C. Después

de alcanzar una conversión apropiada, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL/mmol), se inyectó en una columna de gel de sílice preacondicionada y se purificó mediante cromatografía en columna flash.

Procedimiento General de Buchwald II

La mezcla de 1 eq. de tiazol amina, 1,2-1,5 eq. de (*Z)-N-(6-cloro-4-metil-piridazin-3-il)-3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-imina*, 3 eq. de Cs_2CO_3, 0,1 eq. de $Pd_2(dba)_3$, 0,2 eq. de XantPhos y 3 eq. de DIPEA en 1,4-dioxano (5 mL/mmol) se mantuvo a reflujo. Después de alcanzar una conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el intermedio crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash.

Procedimiento General de Finkelstein

La mezcla de 1 eq. de cloruro de alquilo y 2 eq. de NaI en acetona (5 mL/mmol) se mantuvo a reflujo. Después de alcanzar una conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el intermedio crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash.

Procedimiento General de Sustitución Nucleófila

La mezcla de 1 eq de tiazol amina, 1 eq. de *3,6-dicloro-4-metilpiridazina*, y 1,5 eq. de Cs_2CO_3 en tolueno (4 mL/mmol) se mantuvo a 150 °C. Después de alcanzar una conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el intermedio crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash.

Procedimiento General de Alquilación con tosilato

Un vial secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE*, y se cargó con 1 eq. de tosilato y 5 eq. como la amina apropiada se suspendieron en MeCN (5 mL/mmol). La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 50 °C y se agitó a esa temperatura hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, después se inyectó en una columna de gel de sílice preacondicionada con DCM. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2%) como eluyentes.

Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado *in situ*

Un vial secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE*, y se cargó con 1 eq. de derivado hidroxi, 3 eq. de *N*,*N*-dietiletanamina, una cantidad catalítica de *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina y DCM (5 mL/mmol), después se añadieron 2 eq. de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en una parte y se agitó a rt hasta que no se observó más conversión

(típicamente >90%, 1-5 h). Después de la evaporación de los volátiles con N_2 a 40 °C, se añadieron 30 eq. de la amina primaria, secundaria, o terciaria apropiada en acetonitrilo (3 mL/mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C hasta que se observó la conversión completa respecto al derivado tosilo (típicamente 1-3 h). La mezcla de reacción se concentró en celite y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando EtOAc y MeOH (NH_3 al 1,2%) como eluyentes o cromatografía en columna flash de fase inversa (TFA al 0,1% en agua : MeCN).

Procedimiento General de Alquilación con yodo generado *in situ*

Un vial secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE*, se cargó con 2 eq. de PPh_3 y 2 eq. de imidazol, después se añadió DCM (5 mL/mmol). A la mezcla resultante, se añadieron 2 eq. de yodo por partes, después se agitó durante 15 min a rt. A la mezcla resultante se añadió 1 eq. del alcohol apropiado disuelto en DCM y se agitó a rt hasta que no se observó más conversión. Al compuesto de yodo generado, se añadieron 5 eq. de la amina apropiada y después se agitó durante 30 min a rt, mientras se observó la conversión completa. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía flash usando los eluyentes DCM y MeOH (NH_3 al 1,2%).

Procedimiento General de Alquilación de Fenoles Protegidos con Sililo

La mezcla de 1 eq. de fenol protegido con sililo, 1 eq. de yoduro de alquilo, y 1,15 eq. de TBAF (1 M en THF) en THF (2 mL/mmol) se agitó a rt. Después de alcanzar una conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el intermedio crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash.

Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis

La mezcla de 1 eq. de sustrato y 100 eq. de HF×Pir en MeCN (15 mL/mmol) se agitó a 60 °C. Después de alcanzar una conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se suspendió en una mezcla 1:1 de 1,4-dioxano – agua (30 mL/mmol), se trató con 150 eq. de $LiOH \times H_2O$, y se agitó a 60 °C. Después de alcanzar una conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH (que contenía NH_3 al 1,2%) como eluyentes.

Procedimiento General de formación de sal cuaternaria

Un vial secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE*, y se cargó con 1 eq. de tosilato y 20 eq. como la amina apropiada se suspendieron en CyOH (5 mL/mmol). La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 140 °C y se agitó a esa temperatura hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, después se inyectó en una columna de gel de sílice preacondicionada con DCM. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2%) como eluyentes.

Procedimiento General de desprotección de sal cuaternaria

A una disolución en THF (5 mL/mmol) de la sal cuaternaria apropiada, se añadieron 3 eq. de TBAF, y después se agitó a rt hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida. A una suspensión de 1 eq. de la sal cuaternaria desililada en MeCN seco (15 mL/mmol), se añadieron 100 eq. de HFxPir, y después se agitó a 60 °C. Después de alcanzar una conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el residuo se suspendió en una mezcla 1:1 de THF – agua (30 mL/mmol), se añadieron 150 eq. de LiOH x H2O, y la mezcla se agitó a rt. Después de alcanzar una conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH (que contenía NH_3 al 1,2%) como eluyentes.

Procedimiento General de Alquilación, Desprotección e Hidrólisis

Una mezcla de amina terciaria (1 eq.) y agente alquilante (10 eq.) en acetonitrilo (3 mL/mmol) se agitó a rt. Después de alcanzar la conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna flash en fase inversa, si fue necesario, de otra forma el residuo se disolvió directamente en acetonitrilo (3 mL/mmol), se añadió HF×Pir (100 eq.) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de alcanzar la conversión apropiada, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el residuo se suspendió en una mezcla 1:1 de 1,4-dioxano – agua (10 mL/mmol), se añadió $LiOH \times H_2O$ (150 eq.) y la mezcla se agitó a 60 °C. Después de alcanzar la conversión apropiada al producto deseado, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash en fase inversa.

Procedimiento General de desprotección del grupo protector *terc*-butil-dimetil-sililo

El compuesto protegido con TBS apropiado y el ácido [(1*S*,4*R*)-7,7-dimetil-2-oxo-norbornan-1-il]metanosulfónico (0,25 eq. en general, 1,25 eq. si estaba presente *N*,*N*-dimetil-amina en la molécula) se mezclaron en la mezcla de metanol (2,5 mL/mmol) y diclorometano (2,5 mL/mmol) en un tubo sellado y se agitó a 50 °C hasta que se observó la conversión completa (típicamente 1-5 h). Después del tiempo de reacción, la mezcla se vertió en un embudo de separación, se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ cc. y agua. Se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y en celite, después se purificó mediante cromatografía en columna flash.

Procedimiento General de desprotección e hidrólisis de derivados del ácido fosfónico

La disolución de derivado de fosfonato de dietilo en DCM (5 mL/mmol) y MeCN (5mL/mmol) se purgó con nitrógeno, después se añadieron 40 eq. de TEA y después se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 20 eq. de bromo(trimetil)silano en una parte, después se agitó durante 30 min más a 0 °C. Se dejó calentar hasta rt y se agitó hasta la conversión completa respecto al etil éster (típicamente 1-5 h). El o los grupos protectores Boc se eliminaron generalmente, pero solo parcialmente, dando lugar a la mezcla de productos. Después de la conversión completa, la mezcla se paró con unos pocos mL de MeOH a 0 °C, se concentró a *Celite*, después se purificó mediante cromatografía en columna flash usando EtOAc y MeOH (que contenía NH_3 al 1,2%) como eluyentes. Los dos productos (con Boc, sin Boc) se combinaron y se continuó con el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis**.

Procedimiento General de sustitución de amina e hidrólisis

Al producto de la **Preparación 14** en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y *N*-metil-2-pirrolidona (10 ml/mmol), se añadió la amina apropiada (3-10 eq), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2-24 h. Después de la adición de HF al 70% en piridina (50-100 eq) a rt, la mezcla se agitó durante 4-18 h. Después de purificar el producto de sustitución por cromatografía en columna (gel de sílice, usando DCM y MeOH como eluyentes), el producto se disolvió en THF (8 ml/mmol), y se añadió agua (2 ml/mmol) y $LiOH \times H_2O$ (5 eq), y se agitó a 20-40 °C durante 1-4 h. El producto hidrolizado se purificó por HPLC preparativa (usando acetonitrilo y disolución acuosa 5 mM de NH_4HCO_3 como eluyentes) para proporcionar el producto deseado.

Preparaciones

Los siguientes detalles experimentales describen la preparación de intermedios sintéticos.

Preparación 1a: 2-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]amino}-5-[3-(2-fluoro-4-yodofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

Etapa A*: *2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-yodo-tiazol-4-carboxilato de metilo

Se suspendieron 50,00 g de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* (193,55 mmoles, 1 eq.) en 600 mL de MeCN seco. Se añadieron 52,25 g de *N-yodo succinimida* (232,30 mmoles, 1,2 eq.) y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera saturada, después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con $Na_2S_2O_3$ 1 M, después con salmuera de nuevo. Después, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano como eluyente para obtener 60 g (156 mmoles, 80%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,03/11,06 (br s), 3,78 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153,8, 82,5, 77,7, 52,3, 28,3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{10}H_{14}IN_2O_4S$: 384,9713, encontrado 384,9708,

Etapa B*: *2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(3-hidroxiprop-1-inil)tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de 500 mL de fondo redondo, de una boca, secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* y se dotó con un condensador de reflujo. Se cargó con 9,6 g del producto de la *Etapa A* (25 mmoles, 1 eq.), 2,80 g de *prop-2-in-1-ol* (2,91 mL, 50 mmoles, 2 eq.) y 36,10 g de DIPA (50 mL, 356,8 mmoles, 14,27 eq.), después se añadieron 125 mL de THF seco y el sistema se purgó con argón. Después de 5 minutos de agitación bajo una atmósfera inerte, se añadieron 549 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,25 mmoles, 0,05 eq.) y 238 mg de CuI (1,25 mmoles, 0,05 eq.). La mezcla resultante se calentó entonces hasta 60 °C y se agitó a esa temperatura hasta que no se observó más conversión. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 7,30 g (23 mmoles, 93%) del producto deseado como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 (br s, 1H), 5,45 (t, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,79 (s, 3H),

1,48 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 161,3, 142,4, 118,1, 101,4, 73,9, 52,4, 50,2, 28,3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{13}H_{17}N_2O_5S$: 313,0853, encontrado 313,0866.

<u>Etapa C</u>: 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxilato de metilo

Una botella de presión de 1 L secada en horno equipada con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE*, se cargó con 44,75 g del producto de la *Etapa B* (143,3 mmoles, 1 eq.), 7,62 g de Pd/C (7,17 mmoles, 0,05 eq.) en 340 mL de etanol, y después se puso bajo una atmósfera de nitrógeno usando el sistema de hidrogenación. Después de esto, se llenó con 4 bar de gas H_2 y se agitó a rt toda la noche. Se observó la conversión completa, pero solo se formó el producto de olefina. Después de filtrar el catalizador a través de una almohadilla de *Celite*, se repitió el procedimiento completo con nuevo catalizador al 5% en moles. La mezcla resultante se agitó toda la noche para obtener la conversión completa. Se añadió *Celite* a las mezclas de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 31,9 g (101 mmoles, 70%) del producto deseado como cristales amarillos claros.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,61 (br s, 1H), 4,54 (t, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,8, 143,1, 135,4, 60,3, 51,9, 34,5, 28,3, 23,4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{13}H_{21}N_2O_5S$: 317,1166, encontrado 317,1164.

<u>Etapa D</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-5-[3-(2-fluoro-4-yodofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de 250 mL de fondo redondo, de una boca, secado en horno equipado con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE*, se cargó con 3,40 g de *2-fluoro-4-yodo-fenol* (14 mmoles, 1 eq.), 5,00 g del producto de la *Etapa C* (16 mmoles, 1,1 equiv) y 4,10 g de PPh_3 (16 mmoles, 1,1 eq.) y 71 mL de tolueno seco. Después de 5 min de agitación bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3,10 mL de DIAD (3,20 g, 16 mmoles, 1,1 eq.) en una parte, mientras la mezcla de reacción se calentaba. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 min, cuando la reacción alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de gel de sílice preacondicionada, y entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes. El producto crudo se cristalizó de MeOH para proporcionar 4,64 g (9,24 mmoles, 66%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,64 (br s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 134,0, 124,9, 117,6, 68,2, 51,9, 30,5, 28,3, 23,2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{19}H_{23}N_2O_5FSI$: 537,0351, encontrado 537,0348.

<u>Preparación 1b</u>: 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-5-[3-[4-[3-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de 500 mL de fondo redondo, de una boca, secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* y se dotó con un condensador de reflujo. Se cargó con 13,41 g de la **Preparación 1a** (25 mmoles, 1 eq.), 8,46 g de *N-metil-N-prop-2-inil-carbamato de terc-butilo* (50 mmoles, 2 eq.) y 50 mL de DIPA (36,10 g, 50 mL, 356,8 mmoles, 14,27 eq.), después se añadieron 125 mL de THF seco y el sistema se purgó con argón. Después de 5 minutos de agitación bajo una atmósfera inerte, se añadieron 549 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,25 mmoles, 0,05 eq.) y 238 mg de CuI (1,25 mmoles, 0,05 eq.). La mezcla resultante se calentó entonces hasta 60 °C y se agitó a esa temperatura hasta que no se observó más conversión. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 10,5 g (18,2 mmoles, 73%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,65 (br s, 1H), 7,31 (br d, 1H), 7,21 (br d, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,46/1,41 (s, 18H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,2, 115,4, 68,1, 51,9, 38,6, 33,8, 30,5, 23,2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{28}H_{37}FN_3O_7S$: 578,2331, encontrado 578,2331.

<u>Preparación 1c</u>: 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de 250 mL de fondo redondo, de una boca, secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* y se dotó con un condensador de reflujo. Se cargó con 5,36 g de la **Preparación 1a** (10 mmoles, 1 eq.), 1,66 g de *N,N-dimetilprop-2-in-1-amina* (20 mmoles, 2 eq.) y 20 mL de DIPA (142,7 mmoles, 14,27 eq.), después se añadieron 50 mL de THF seco y el sistema se purgó con argón. Después de 5 minutos de agitación bajo una

atmósfera inerte, se añadieron 220 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,5 mmoles, 0,05 eq.) y 95 mg de CuI (0,5 mmoles, 0,05 eq.). La mezcla resultante se calentó entonces hasta 60 °C y se agitó a esa temperatura hasta que no se observó más conversión. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2%) como eluyentes para proporcionar 4,5 g (7,8 mmoles, 78%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,66 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,8, 147,3, 129,0, 119,2, 115,4, 84,3, 68,0, 51,9, 48,1, 44,2, 30,6, 28,3, 23,2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{24}H_{31}FN_3O_5S$: 492,1963, encontrado 492,1956.

<u>Preparación 2a</u>: 5-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi-4-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-pentan-1-ol

<u>Etapa A</u>: benzoato de pent-4-enilo

Se mezclaron 30,00 g de *pent-4-en-1-ol* (0,35 moles, 1 eq.) y 58,5 mL de *N,N-dietiletanamina* (0,42 moles, 1,2 eq.) en 200 mL de DCM, después se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 48,5 mL de *cloruro de benzoílo* (0,42 moles, 1,2 eq.) a la mezcla a 0 °C mediante un embudo de goteo bajo una atmósfera inerte. Después de la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a 0 °C durante 30 min, después a rt durante toda la noche. La mezcla se diluyó con 100 mL de DCM, después la fase orgánica se lavó con agua, NaOH 1 M, HCl 1 M, salmuera, respectivamente. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 63,19 g (95%) del producto deseado como un líquido incoloro.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (dd, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 5,91-5,81 (m, 1H), 5,09-4,97 (m, 2H), 4,27 (t, 2H), 2,17 (q, 2H), 1,81 (qv, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166,2, 138,2, 133,8, 130,3, 129,6, 129,2, 115,8, 64,5, 30,1, 27,8; GC-MS-EI (m/z): $[M]^+$ calcd para $C_{12}H_{14}O_2$: 190,1, encontrado 190.

<u>Etapa B</u>: benzoato de 4,5-dihidroxipentilo

Se mezclaron 42,22 g del producto de la *Etapa A* (0,26 moles, 1,0 eq.), 50,40 g de 4-*metil-4-oxido-morfolin-4-io;hidrato* (0,37 moles, 1,7 eq) en 360 mL de *2-metilpropan-2-ol* y 40 mL de

agua, después se añadieron 6,57 g de *tetraoxoosmio* (2,5% en peso en *2-metilpropan-2-ol*, 0,64 mmoles, 0,002 eq.) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h. Se observó la conversión completa. La mezcla se enfrió hasta rt y se añadió $Na_2S_2O_3$ 1 M, después se agitó durante 10 min más a rt. Se añadió DCM y la fase orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, respectivamente. La disolución se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 36,9 g (63%) del producto deseado como un sólido blanco.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99-7,50 (m, 5H), 4,50 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,30-3,24 (m+m, 2H), 1,85-1,72 (m+m, 2H), 1,59-1,33 (m+m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166,2, 133,8-129,1, 71,2, 66,3, 65,5, 30,3, 25,2; HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ calcd para $C_{12}H_{16}NaO_4$: 247,0941, encontrado 247,0941.

<u>Etapa C</u>: benzoato de 5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-hidroxi-pentilo]

Se mezclaron 24,86 g del producto de la *Etapa B* (0,11 moles, 1 eq) y 15,09 g de *imidazol* (0,22 moles, 2 eq.) en 120 mL de *N,N-dimetilformamida*, después se enfrió hasta -20 °C bajo una atmósfera inerte. Se añadieron 16,71 g de *terc-butil-cloro-dimetil-silano* (0,11 moles, 1 eq.) en 40 mL de *N,N-dimetilformamida* a velocidad lenta durante un periodo de 30 min, soportado con 10 mL de DCM, después se dejó calentar hasta rt y se agitó adicionalmente durante toda la noche. Se observó la conversión completa. Se paró con NH_4Cl cc., después se evaporó la mayor parte de los volátiles. Se añadieron EtOAc y agua al residuo, la fase orgánica se separó, después se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 33,71 g (90%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,95 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 4,58 (d, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,51-3,35 (dd+dd, 2H), 3,48 (m, 1H), 1,86-1,74 (m+m, 2H), 1,67-1,34 (m+m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166,2, 133,7, 130,4, 129,5, 129,2, 70,6, 67,7, 65,3, 30,2, 26,3, 24,9, -4,9.

<u>Etapa D</u>: benzoato de [5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentilo]

Se mezclaron 33,51 g del producto de la *Etapa C* (0,10 moles, 1 eq), 16,85 g de *imidazol* (0,25 moles, 2,5 eq.) y 1,21 g de *N,N-dimetilpiridin-4-amina* (0,01, 0,1 eq.) en 230 mL de *N,N-dimetilformamida*, después se añadieron 38 mL de *terc-butil-cloro-difenil-silano* (0,15 moles, 1,5 eq.) a velocidad lenta, soportado con 20 mL de *N,N-dimetilformamida*, después se agitó a 50 °C toda la noche. Se observó la conversión completa. La mezcla se enfrió hasta rt, se paró

con NH_4Cl cc., después se evaporó la mayor parte de los volátiles. Se añadieron EtOAc y agua al residuo, la fase orgánica se separó, después se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 56,43 g (99%) del producto deseado como un aceite espeso incoloro.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,91-7,37 (m, 15H), 4,17 (m, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 3,45 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,66-1,57 (m+m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,74 (s, 9H), -0,12/-0,16 (s+s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166,1, 136,0-128,0, 73,3, 66,0, 65,1, 30,3, 27,3, 26,1, 24,0, -5,1; HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ calcd para $C_{34}H_{48}NaO_4Si_2$: 599,2983, encontrado 599,2981.

<u>Etapa E</u>: 5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentan-1-ol

Se disolvieron 46,10 g del producto de la *Etapa D* (0,08 moles, 1 eq) en 227 mL de MeOH y 117 mL de THF, después se añadieron lentamente 12,79 g de NaOH (0,32 moles, 4,0 eq.) en 85 mL de agua, mientras la mezcla se enfrió con hielo. Después de la adición, la mezcla se dejó con agitación a rt hasta que se observó la conversión completa (aprox. 4 h). Se añadieron EtOAc y agua, después se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 29,32 g (78%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,65-7,37 (m, 10H), 4,34 (t, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,77 (s, 9H), -0,13 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 135,8, 135,8, 134,3, 134,0, 130,3, 130,2, 128,2, 128,0, 74,0, 66,4, 61,4, 30,4, 28,3, 27,3, 26,2, -5,1; HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ calcd para $C_{27}H_{44}NaO_3Si_2$: 495,2721, encontrado 495,2706.

<u>Preparación 2b</u>: 5-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-pentan-1-ol

<u>Etapa A</u>: benzoato de [5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-pentilo]

Se mezclaron 3,66 g de la **Preparación 2a**, *Etapa C* (10,8 mmoles, 1 eq), 6,95 g de *N1,N1,N8,N8-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina* (32,4 mmoles, 3 eq.) y una pequeña parte de tamices moleculares de 4Å en 210 mL de DCM, después se añadieron 4,00 g de *trimetiloxonio; tetrafluoroborato* (27,0 mmoles, 2,5 eq.) en una parte y la mezcla se agitó a rt durante 5 h. Se

observó la conversión completa. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de *Celite*, se lavó con DCM, después se concentró. Lo obtenido se redisolvió en DCM y se lavó con agua, $CuSO_4$ 1 M, salmuera, respectivamente. La disolución se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró en *Celite* y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 2,58 g (68%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,95 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,51 (t, 2H), 4,27 (t, 2H), 3,56 (ddd, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,23-3,18 (m, 1H), 1,84-1,44 (m, 4H), 0,83 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165,7, 133,2, 129,9, 129,0, 128,7, 80,5, 64,7, 63,9, 57,0, 27,2, 25,7, 24,2, 17,9, -5,5, -5,5.

<u>Etapa B</u>: 5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-pentan-1-ol

Se disolvieron 2,54 g del producto de la *Etapa A* (7,20 moles, 1 eq) en 54 mL de MeOH, después se añadieron lentamente 1,44 g de NaOH (36 mmoles, 5,0 eq.) en 18 mL de agua a la mezcla. Después de la adición, la mezcla se agitó a rt hasta que se observó la conversión completa (aprox. 1,5 h). Se añadieron EtOAc y agua, después se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar 1,76 g (98%) del producto deseado como un aceite amarillo claro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,37 (t, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 1,51-1,32 (m, 4H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 81,0, 64,4, 60,9, 57,0, 28,4, 27,2, 25,8, 18,0, -5,4, -5,4; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{12}H_{29}O_3Si$: 249,2, encontrado 249,2.

<u>Preparación 2c</u>: 5-Metoxi-4-triisopropilsililoxi-pentan-1-ol

<u>Etapa A</u>: benzoato de [5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-triisopropilsililoxi-pentilo]

Se mezclaron 2,0 g de la **Preparación 2a**, *Etapa C* (5,91 mmoles, 1 eq) y 1,21 g de *imidazol* (17,73 mmoles, 3 eq.) en 6 mL de *N,N-dimetilformamida*, después se añadieron 1,71 g de *cloro(triisopropil)silano* (8,86 moles, 1,5 eq.) en una parte, después se agitó a 60 °C durante 3,5 h. Se añadieron *cloro(triisopropil)silano* (0,5 eq.) e *imidazol* (1 eq.) adicionales y se agitó 3 h más. Se observó la conversión completa. La mezcla se enfrió hasta rt, después se añadieron EtOAc y agua, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró en *Celite* y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano

y EtOAc como eluyentes para proporcionar 2,27 g (99%) del producto deseado como un aceite espeso incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,94 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,52 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,86 (qv, 1H), 3,53 (ddd, 2H), 1,83-1,56 (m, 4H), 1,02 (m, 21H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

***Etapa B*: benzoato de (5-hidroxi-4-triisopropilsililoxi-pentilo)**

Usando el **Procedimiento General de Desprotección del grupo protector terc-butil-dimetil-sililo** empezando a partir de 2,25 g del producto de la *Etapa A* (4,54 mmoles, 1 eq.) seguido de purificación mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes, se obtuvieron 1,13 g (65%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,95 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,52 (t, 2H), 4,63 (t, 1H), 4,29 (qv, 2H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,45-3,26 (m, 2H), 1,83-1,54 (m, 4H), 1,01 (s, 21H); LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{21}H_{37}O_4Si$: 381,2, encontrado 381,3.

***Etapa C*: benzoato de (5-metoxi-4-triisopropilsililoxi-pentilo)**

Se mezclaron 1,11 g del producto de la *Etapa B* (2,91 mmoles, 1 eq) y 1,87 g de *N1,N1,N8,N8-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina* (8,7 mmoles, 3 eq.) en 45 mL de DCM, después se añadieron 1,87 g de *trimetiloxonio;tetrafluoroborato* (8,7 mmoles, 3 eq.) en una parte y la mezcla se agitó a rt durante 4 h. Se observó la conversión completa. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de *Celite*, se lavó con DCM, después la fase orgánica se lavó con agua, $CuSO_4$ 1 M, salmuera, respectivamente. La disolución se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró en *Celite* y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 963 mg (84%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,95 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,52 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,96 (qv, 1H), 3,31 (d, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,82-1,54 (m, 4H), 1,01 (m, 21H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165,7, 133,3, 129,8, 129,0, 128,7, 75,9, 70,4, 64,7, 58,4, 30,7, 23,5, 18,0, 17,9, 12,0.

***Etapa D*: 5-metoxi-4-triisopropilsililoxi-pentan-1-ol**

Se disolvieron 953 mg del producto de la *Etapa C* (2,41 mmoles, 1 eq) en 12 mL de MeOH y 6 mL de THF, después se añadieron lentamente 487 mg de NaOH (12,1 mmoles, 5,0 eq.) en 6 mL de agua. Después de la adición, la mezcla se dejó con agitación a rt hasta que se observó la conversión completa (aprox. 2 h). Se añadieron EtOAc y agua, después se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró en *Celite* y se

purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 687 mg (78%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,39 (t, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,27 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,03 (m, 21H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 76,8, 71,4, 61,4, 58,8, 31,4, 28,3, 18,5, 12,5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{15}H_{35}O_3Si$: 291,2350, encontrado 291,2349.

Preparación 2d: 4-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi-5-(dimetilamino)pentan-1-ol

***Etapa A*: benzoato de 3-(oxiran-2-il)propilo**

Se disolvieron 19,01g de *ácido 3-clorobencenocarboperoxoico* (al 77% en peso, 85,83 mmoles, 1,3 eq.) en DCM (3 mL/mmol) en un embudo de separación, después la fase orgánica (se excluyeron 3-4 mL de agua) se añadió directamente a la disolución de 12,41 g de la **Preparación 2a**, *Etapa A* (65,25 mmoles, 1 eq.) en DCM (3 mL/mmol) y se agitó a rt durante 4 h. Se observó la conversión completa. Se añadieron 100 mL de DCM, después se lavó con 2×100 mL de $NaHCO_3$ cc. y 1×100 mL de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 13,92 g (cuant.) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (dm, 2H), 7,66 (tm, 1H), 7,53 (tm, 2H), 4,31 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,68-2,48 (dd+dd, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,67-1,56 (m+m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166,2, 133,8, 129,6, 129,3, 64,8, 51,7, 46,6, 29,1, 25,4; HRMS-EI (m/z): $[M]^+$ calcd para $C_{12}H_{14}O_3$: 206,0943, encontrado 206,0941.

***Etapa B*: benzoato de [4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-(dimetilamino)pentilo]**

Se mezclaron 7,01 g del producto de la *Etapa A* (34 mmoles, 1 eq.) y 51 mL de disolución de *dimetilamina* (2 M en MeOH, 102 mml, 3 eq.) en un tubo sellado y se agitó a 60 °C durante 1 h. Se observó la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró y se obtuvo *benzoato de [5-(dimetilamino)-4-hidroxi-pentilo]* como un aceite espeso amarillo claro. HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{14}H_{22}NO_3$: 252,1594, encontrado 252,1597.

El producto crudo se redisolvió en *N,N-dimetilformamida* (2 mL/mmol), después se añadieron 6,95 g de *imidazol* (102 mmoles, 3 eq.), 208 mg de *N,N-dimetilpiridin-4-amina* (1,70 mmoles, 0,05 eq.) y, después de obtener una disolución clara, se añadieron 12,8 g de *terc-butil-cloro-*

dimetil-silano (85,0 mmoles, 2,5 eq.) en una parte. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h (se observó >95% de conversión). Se enfrió hasta rt, después se añadieron 3-4 mL de NH_4Cl cc., se agitó durante 5 mins, después los volátiles se evaporaron. Se añadieron 300 mL de EtOAc, 50 mL de agua y 50 mL de $NaHCO_3$ cc., después la capa orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con 1×50 mL de H_2O, 1×50 mL de salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, después se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH como eluyentes para proporcionar 8,37 g (67%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99-7,49 (m, 5H), 4,29-4,27 (m+m, 2H), 3,78 (m, 1H), 2,20-2,17 (dd+dd, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,80-1,73 (m+m, 2H), 1,67-1,46 (m+m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166,2, 130,3, 70,0, 66,0, 65,3, 46,6, 32,0, 26,3, 24,5, -3,8, -4,4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{20}H_{36}NO_3Si$: 366,2459, encontrado 366,2463.

<u>Etapa C</u>: 4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-(dimetilamino)pentan-1-ol

Se disolvieron 3,12 g del producto de la *Etapa B* (8,53 mmoles, 1 eq) en 34 mL de MeOH y 17 mL de THF, después se añadieron lentamente 1,36 g de NaOH (34 mmoles, 4,0 eq.) en 17 mL de agua. Después de la adición, la mezcla se dejó con agitación a rt hasta que se observó la conversión completa (aprox. 1,5 h). Se añadieron EtOAc y agua, después se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró en *Celite* y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando el DCM y MeOH como eluyentes para proporcionar 1,60 g (72%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 3,83-3,76 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 3H), 2,31 (ddd, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,72-1,54 (m, 4H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,05 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm; 70,1, 65,2, 62,9, 46,4, 31,9, 27,9, 26,0, 18,2, -4,36, -4,62; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{13}H_{32}NO_2Si$: 262,2197, encontrado 262,2197.

<u>Preparación 2e</u>: 4-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi-5-morfolino-pentan-1-ol

<u>Etapa A</u>: benzoato de [4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-morfolino-pentilo]

Se agitaron 1,50 g de la **Preparación 2d**, *Etapa A* (7,27 mmoles, 1 eq.) y 1,91 g de *morfolina* (21,87 mmoles, 3 eq.) en 15 mL de MeCN a 82 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y se obtuvo *benzoato de* (*4-hidroxi-5-morfolino-pentilo)* como un aceite espeso

amarillo claro. LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{16}H_{24}NO_4$: 294,2, encontrado 294,2.

El producto crudo se redisolvió en 7 mL de *N,N-dimetilformamida*, después se añadieron 1,19 g de *imidazol* (17,52 mmoles, 3 eq.) y, después de obtener una disolución clara, se añadieron 1,76 g de *terc-butil-cloro-dimetil-silano* (11,68 mmoles, 2 eq.) en una parte. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se enfrió hasta rt, después se añadió EtOAc, después la capa orgánica se lavó con H_2O, salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, después se concentró en *Celite*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 2,18 g (92%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,96 (dd, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,52 (t, 4H), 2,42-2,30 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 1,85-1,44 (m, 4H), 0,85 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 165,7, 133,3, 129,9, 129,0, 128,7, 68,7, 66,2, 64,8, 64,7, 54,2, 31,6, 25,8, 24,1, 17,8, -4,2, -4,8; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{22}H_{38}NO_4Si$: 408,3, encontrado 408,3.

<u>Etapa B</u>: 4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-morfolino-pentan-1-ol

Se disolvieron 2,18 g del producto de la *Etapa A* (8,53 mmoles, 1 eq) en 20 mL de MeOH y 20 mL de THF, después se añadieron 2,22 g de K_2CO_3 (16,06 mmoles, 3,0 eq.) en una parte. Después de la adición, la mezcla se dejó con agitación a rt hasta que se observó la conversión completa. La mayor parte de los volátiles se evaporó, después se añadieron EtOAc y agua, se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró. Se obtuvieron 1,49 g (72%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 4,37 (t, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,55 (t, 4H), 3,37 (q, 2H), 2,44-2,29 (m, 4 H), 2,22 (ddd, 2H), 1,56-1,29 (m, 4H), 0,85 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 69,3, 66,2, 65,3, 61,0, 54,3, 32,1, 28,5, 25,8, 17,9, -4,2, -4,7; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{15}H_{34}NO_3Si$: 304,2, encontrado 304,3.

<u>Preparación 2f</u>: 4-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi-5-[2-(dimetilamino)etil-metil-amino]pentan-1-ol

<u>Etapa A</u>: benzoato de [4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-[2-(dimetilamino)etil-metil-amino]pentilo]

Se agitaron 908 mg de la **Preparación 2d**, *Etapa A* (4,40 mmoles, 1 eq.) y 1,35 g de *N,N',N'-trimetiletano-1,2-diamina* (13,2 mmoles, 3 eq.) en 12 mL de MeCN a 82 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y se obtuvo *benzoato de [5-[2-(dimetilamino)etil-metil-amino]-4-hidroxi-pentilo]* como un aceite espeso amarillo claro. LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{17}H_{29}N_2O_3$: 309,2, encontrado 309,3.

El producto crudo se redisolvió en 4 mL de *N,N-dimetilformamida*, después se añadieron 609 mg de *imidazol* (8,95 mmoles, 3 eq.) y, después de obtener una disolución clara, se añadieron 898 mg de *terc-butil-cloro-dimetil-silano* (5,96 mmoles, 2 eq.) en una parte. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se enfrió hasta rt, después se añadió EtOAc, después la capa orgánica se lavó con H_2O, salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, después se concentró en *Celite*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH como eluyentes para proporcionar 1,11 g (88%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,95 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,52 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,81-3,74 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,83-1,40 (m, 4H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165,7, 133,3, 129,9, 129,0, 128,7, 69,8, 64,8, 63,9, 57,0, 56,1, 45,4, 43,4, 31,5, 25,8, 24,0, 17,8, -4,3, -4,8; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{23}H_{43}N_2O_3Si$: 423,3, encontrado 423,3.

<u>Etapa B</u>: 4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-[2-(dimetilamino)etil-metil-amino]pentan-1-ol

Se disolvieron 3,42 g del producto de la *Etapa A* (8,09 mmoles, 1 eq) en 40 mL de MeOH y 20 mL de THF, después se añadieron 1,62 g de NaOH (40,5 mmoles, 5,0 eq.) en 20 mL de agua en una parte. Después de la adición, la mezcla se agitó a rt hasta que se observó la conversión completa. Se añadieron EtOAc y agua, se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró. Se obtuvieron 2,60 g (cuant.) del producto deseado como un aceite amarillo claro.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,69 (m, 1H), 3,36 (t, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,56-1,30 (m+m, 2H), 1,50-1,40 (m+m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 70,7, 64,8, 61,5, 57,5, 56,7, 46,0, 43,8, 32,3, 29,0, 26,3, -3,8, -4,3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{16}H_{39}N_2O_2Si$: 319,2775, encontrado 319,2788.

<u>Preparación 2g</u>: 3-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi-4-morfolino-butan-1-ol

<u>Etapa A</u>: benzoato de 2-(oxiran-2-il)etilo

Se disolvieron 4,063 g de *benzoato de but-3-enilo* (23,06 mmoles, 1 eq.) en 50 mL de $CHCl_3$, después se añadieron 4,97 g de *ácido 3-clorobencenocarboperoxoico* (al 77% en peso, 28,80 mmoles, 1,25 eq.) y se agitó a rt durante toda la noche. Se añadieron 60 mL de DCM, después se lavó con $NaHCO_3$ cc. y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 3,81 g (86%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,98 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 4,39 (t, 2H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,73 (t, 1H), 2,53 (dd, 1H), 2,03-1,82 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165,7, 133,4, 129,7, 129,2, 128,8, 62,0, 49,2, 45,9, 31,4; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{11}H_{13}O_3$: 193,1, encontrado 193,1.

<u>Etapa B</u>: benzoato de [3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-morfolino-butilo]

Se agitaron 723 mg del producto de la *Etapa A* (3,76 mmoles, 1 eq.) y 983 mg de *morfolina* (11,28 mmoles, 3 eq.) en 10 mL de MeCN a 82 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y se obtuvo *benzoato de* (*3-hidroxi-4-morfolino-butilo)* como un aceite espeso amarillo claro. LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{15}H_{22}NO_4$: 280,2, encontrado 280,2.

El producto crudo se redisolvió en 5 mL de *N,N-dimetilformamida*, después se añadieron 487 mg de *imidazol* (7,15 mmoles, 3 eq.) y, después de obtener una disolución clara, se añadieron 719 mg de *terc-butil-cloro-dimetil-silano* (4,77 mmoles, 2 eq.) en una parte. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se enfrió hasta rt, después se añadió EtOAc, después la capa orgánica se lavó con H_2O, salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, después se concentró en *Celite*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 669 mg (71%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,96 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 4,42-4,26 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,54 (t, 4H), 2,45-2,27 (m, 6H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,02 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165,7, 133,3, 129,8, 129,0, 128,8, 66,3, 66,2, 65,1, 61,7, 54,2, 34,3, 25,8, 17,8, -4,2, -5,1; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{21}H_{36}NO_4Si$: 394,2, encontrado 394,3.

<u>Etapa C</u>: 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-morfolino-butan-1-ol

Se disolvieron 366 mg del producto de la *Etapa B* (0,93 mmoles, 1 eq) en 2 mL de MeOH y 6,75 mL de THF, después se añadieron 186 mg de NaOH (4,65 mmoles, 5,0 eq.) en 2,25 mL de agua en una parte. Después de la adición, la mezcla se dejó con agitación a rt hasta que se observó la conversión completa. Se añadieron EtOAc y agua, se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró. Se obtuvieron 262 mg (97%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,42 (br., 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,55 (t, 4H), 3,52-3,41 (m, 2H), 2,37 (dm, 4H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 66,2, 65,4, 57,4, 54,2, 39,0, 25,8, 17,8, -4,3, -4,8; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{14}H_{32}NO_3Si$: 290,2, encontrado 290,3.

<u>Preparación 2h</u>: 3-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-butan-1-ol

<u>Etapa A</u>: 3-hidroxi-4-metoxi-butanoato de metilo

A 1,00 g de *4-metoxi-3-oxo-butanoato de metilo* (6,84 mmoles, 1 eq.) en 30 mL de MeOH se añadieron 264 mg de $NaBH_4$ (6,98 mmoles, 1 eq.) en partes a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 h. Después de concentrar, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 0,72 g (71%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,97 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (dd, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 2,27 (dd, 1H).

<u>Etapa B</u>: 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-butanoato de metilo

A 8,89 g del producto de la *Etapa A* (60 mmoles, 1 eq.) y 4,3 g de *imidazol* (63,2 mmoles, 1,05 eq.) en 100 mL de DMF, se añadieron 10 g de *terc-butil-cloro-dimetil-silano* (66,3 mmoles, 1,1 eq.) en una parte y la mezcla se agitó durante 18 h. Después de diluir con 300 mL de salmuera y de extraer con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 11,77 g (75%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,17 (sx, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (m. 2H), 3,26 (s, 3H), 2,54 (dd, 1H), 2,32 (dd, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,03 (d, 6H).

<u>Etapa C</u>: 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-butan-1-ol

A 10,77 g del producto de la *Etapa B* (41 mmoles, 1 eq.) en 288 mL de DCM, se añadieron lentamente 124 mL de DIBAL-H (1 M en THF, 124 mmoles, 3 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 2,5 h a 0 °C, se añadieron consecutivamente 5 mL de agua, 5 mL de una disolución al 15% en peso de NaOH, 0,5 mL de agua y $MgSO_4$ anhidro. Después de 15 min de agitación, la mezcla se filtró y se concentró para proporcionar 6,73 g (70%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,34 (t, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,48/3,44 (m+m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,24/3,21 (dd+dd, 2H), 1,59/1,46 (m+m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,04/0,03 (s+s, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{11}H_{27}O_3Si$: 235,1729, encontrado: 235,1725.

<u>Preparación 2i</u>: 4-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi-3-metoxi-butan-1-ol

<u>Etapa A</u>: benzoato de 3,4-dihidroxibutilo

La mezcla de 20,1 g de *benzoato de but-3-enilo* (113,5 mmoles, 1 eq.), 21,8 g de *4-metil-4-oxido-morfolin-4-io;hidrato* (161,3 mmoles, 1,42 eq.), y 2,83 g de *tetraoxoosmio* (al 2,5% en peso en *2-metilpropan-2-ol*, 0,28 mmoles, 0,0025 eq.) en 227 mL de *2-metilpropan-2-ol* y 27 mL de agua se agitó a 60 °C durante 18 h. Después, la reacción se paró con la adición de 270 mL de una disolución 1 M de $Na_2S_2O_3$ a rt, la mezcla se diluyó con DCM y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, y se concentró para proporcionar 22,22 g (93%) de *benzoato de 3,4-dihidroxibutilo*.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,59 (t, 1H), 4,39/4,34 (m+m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,37/3,30 (m+m, 2H), 1,93/1,64 (m+m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166,2, 133,7, 129,5, 129,2, 68,5, 66,4, 62,5, 33,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{11}H_{15}O_4$: 211,0970, encontrado: 211,0971.

<u>Etapa B</u>: benzoato de [4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-hidroxi-butilo]

A 10 g del producto de la *Etapa A* (47,6 mmoles, 1 eq.) y 6,52 g de *imidazol* (0,096 moles, 2 eq.) en 100 mL de DMF, se añadieron 7,17 g de *terc-butil-cloro-dimetil-silano* (47,6 mmoles, 1 eq.) en una parte y la mezcla se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ cc., agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró para proporcionar 14,1 g (91%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,95 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,51 (t, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 0,84 (s,

9H), 0,02 (s, 6H).

***Etapa C*: benzoato de [4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-metoxi-butilo]**

Se mezclaron 7,03 g del producto de la *Etapa B* (21,7 mmoles, 1 eq) y 13,9 g de *N1,N1,N8,N8-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina* (64,9 mmoles, 3 eq.) en 420 mL de DCM, después se añadieron 8,0 g de *trimetiloxonio;tetrafluoroborato* (54,1 mmoles, 2,5 eq.) en una parte y la mezcla se agitó a rt durante 18 h. Se observó la conversión completa. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de *Celite*, se lavó con DCM, después la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, respectivamente. La disolución se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró en *Celite* y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 4,03 g (55%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (m, 2H), 7,67 (tt, 1H), 7,52 (t, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

***Etapa D*: 4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-metoxi-butan-1-ol**

A 4,0 g del producto de la *Etapa C* (11,83 mmoles, 1 eq.) en 100 mL de una mezcla 1:1 de THF y MeOH, se añadieron 5,1 g de K_2CO_3 (36,96 mmoles, 3 eq.) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h a 0 °C y durante 2 h a rt. Después de la adición de NH_4Cl cc. y DCM a 0 °C, la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ cc., agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para proporcionar 4,14 g (94%) de una mezcla 1:1 del producto deseado y *benzoato de metilo*.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,38 (t, 1H), 3,57 (dd, 2H), 3,45 (q, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Preparación 2j: 3-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi-2-metoxi-propan-1-ol

***Etapa A*: benzoato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo**

A 20 g de (*2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol* (151 mmoles, 1 eq.) y 25 mL de *N,N-dietiletanamina* (182 mmoles, 1,2 eq.) en 92 mL de DCM, se añadieron 21 mL de *cloruro de benzoílo* (182 mmoles, 1,2 eq.) a 0 °C y la mezcla se agitó a rt durante 18 h. La reacción se paró con $NaHCO_3$ cc. y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró para proporcionar 37,0 g (98%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,98 (dd, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,54 (t, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

<u>Etapa B</u>: benzoato de 2,3-dihidroxipropilo

La mezcla de 20 g del producto de la *Etapa A* (80 mmoles, 1 eq.), 220 mL de una disolución 1 N de HCl, y 220 mL de EtOH se agitó a rt durante 18 h. Después, la reacción se paró con Na_2CO_3 cc. y se concentró, el residuo se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron para proporcionar 15,48 g (98,7%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,00 (dd, 2H), 7,67 (tt, 1H), 7,54 (t, 2H), 5,03 (d, 1H), 4,71 (t, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,79 (sx, 1H), 3,45 (m, 2H).

<u>Etapa C</u>: benzoato de [3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-hidroxi-propilo]

A 5,62 g del producto de la *Etapa B* (28,7 mmoles, 1 eq.) y 3,47 g de *imidazol* (51,0 moles, 2 eq.) en 50 mL de DMF, se añadieron 4,04 g de *terc-butil-cloro-dimetil-silano* (26,8 mmoles, 1 eq.) en una parte y la mezcla se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ cc., agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 3,23 g (36%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99 (dd, 2H), 7,66 (tt, 1H), 7,53 (t, 2H), 5,13 (d, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,83 (sx, 1H), 3,63 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

<u>Etapa D</u>: benzoato de [3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-metoxi-propilo]

Se mezclaron 3,0 g del producto de la *Etapa C* (9,6 mmoles, 1 eq) y 6,2 g de *N1,N1,N8,N8-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina* (28,9 mmoles, 3 eq.) en 160 mL de DCM, después se añadieron 3,54 g de *trimetiloxonio;tetrafluoroborato* (23,9 mmoles, 2,5 eq.) en una parte y la mezcla se agitó a rt durante 18 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de *Celite*, se lavó con DCM, después la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, respectivamente. La disolución se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró en *Celite* y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 1,7 g (55%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (dd, 2H), 7,67 (tt, 1H), 7,54 (t, 2H), 4,44 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 3,72 (d, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

<u>Etapa E</u>: 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-metoxi-propan-1-ol

A 1,68 g del producto de la *Etapa D* (5,17 mmoles, 1 eq.) en 40 mL de una mezcla 1:1 de THF y MeOH, se añadieron 2,19 g de K_2CO_3 (15,85 mmoles, 3 eq.) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 3 h a 0 °C y durante 2 h a rt. Después de la adición de NH_4Cl cc. y DCM a 0 °C, la fase

orgánica se lavó con $NaHCO_3$ cc., agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para proporcionar 1,26 g (cuant.) de una mezcla 1:0,25 del producto deseado y *benzoato de metilo*.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,54 (t, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,55 (dd, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Preparación 2k: 3-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi-2-morfolino-propan-1-ol

Etapa A*: *2-morfolinopropanodioato de dietilo

A 16 g de *morfolina* (184 mmoles, 1,6 eq.), 30 g de K_2CO_3 (217 mmoles, 1,9 eq.) en 50 mL de MeCN, se añadieron 27 g de *bromomalonato de dietilo* (113 mmoles, 1 eq.) y la reacción exotérmica se agitó durante 0,5 h. Después de enfriar la mezcla hasta rt, se filtró y se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 26,2 g (94%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,27 (s, 1H), 4,16 (q, 4H), 3,57 (dd, 4H), 2,68 (dd, 4H), 1,20 (s, 6H).

Etapa B*: *2-morfolinopropano-1,3-diol

A 3,0 g de $LiAlH_4$ (79 mmoles, 4,8 eq.) en 60 mL de THF se añadieron 4,0 g del producto de la *Etapa A* (16,3 mmoles, 1 eq.) en 25 mL de THF a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla se trató con una disolución 10 N de NaOH y la precipitación formada se retiró por filtración y se lavó con DCM. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 1,4 g (53%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,28 (dd, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,49/3,44 (m+m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,40 (qui, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 67,5, 67,3, 59,1, 50,5; IR: 3373, 2856; HRMS-EI (m/z): $[M]^+$ calcd para $C_7H_{15}NO_3$: 161,1052, encontrado: 161,1053.

Etapa C*: *3-[terc-Butil(dimetil)silil]oxi-2-morfolino-propan-1-ol

A 1,32 g del producto de la *Etapa B* (8,22 mmoles, 1 eq.) y 0,56 g de *imidazol* (8,24 mmoles, 1 eq.) en 60 mL de DCM, se añadieron gota a gota 1,24 g de *terc-butil-cloro-dimetil-silano* (8,23 mmoles, 1 eq.) en 10 mL de DCM y la mezcla se agitó a rt durante 0,5 h. Después de la

adición de DCM, la disolución se lavó con agua y salmuera, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 0,79 g (35%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-*d$_6$*) δ ppm 4,30 (brt, 1H), 3,69/3,65 (dd+dd, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,48/3,43 (m+m, 2H), 2,64/2,59 (m+m, 4H), 2,44 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,04/0,03 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 67,4, 67,4, 61,2, 59,2, 50,8, 26,3, 18,3, -5,0; IR: 2855; HRMS-EI (m/z): [M-C_4H_9]$^+$ calcd para $C_9H_{20}NO_3Si$: 218,1217, encontrado: 218,1202.

<u>Preparación 3a</u>: 5-[3-[4-[3-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[5-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-4-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de la **Preparación 1b** como el carbamato apropiado y de la **Preparación 2a** como el alcohol apropiado, se obtuvieron 2,5 g (61%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 7,60-7,33 (m, 10H), 7,28 (dd, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,1 (t, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,45/1,40 (s+s, 18H), 0,93 (s, 9H), 0,71 (s, 9H), -0,17/-0,22 (s+s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 147,4, 129, 119,3, 115,4, 85,1, 82,3, 73,3, 68,1, 65,6, 51,9, 46,5, 38,4, 33,8, 30,5, 30,5, 28,5/28, 27,2, 26,0, 23,1, 23,0, -5,3; HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^+$ calcd para $C_{55}H_{79}FN_3O_9SSi_2$: 1032,5054, encontrado 1032,5060.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 1,2 g (53%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 7,68-7,35 (m, 10H), 7,56 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d,

1H), 7,11 (t, 1H), 4,22 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,42/3,38 (dd+dd, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,04 (brq., 2H), 2,86 (br., 3H), 1,99 (quint., 2H), 1,54 (m, 2H), 1,53/1,45 (m+m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,74 (s, 9H), -0,14/-0,18 (s+s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164,6, 163,0, 154,9, 151,4, 147,5, 136,9, 136,0, 129,1, 119,3, 115,4, 114,8, 85,2, 82,3, 79,8, 73,6, 68,0, 66,2, 51,7, 44,7, 38,5, 33,8, 31,1, 30,6, 28,5, 27,2, 26,2, 24,3, 23,3, 19,4, 18,3, -5,2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{50}H_{71}FN_3O_7SSi_2$: 932,4530, encontrado 932,4526.

<u>Preparación 3b</u>: 2-[[5-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-4-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de la **Preparación 1c** como el carbamato apropiado y de la **Preparación 2a** como el alcohol apropiado, se obtuvieron 3,2 g (65%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,60-7,35 (m, 10H), 7,28 (dd, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,72 (s, 9H), -0,16/-0,21 (s+s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,8, 147,2, 128,9, 119,2, 115,4, 84,2, 73,3, 68,1, 65,6, 52,0, 48,2, 46,7, 44,3, 30,7, 30,5, 28,0, 27,2, 26,1, 23,1, 23,0, -5,3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{51}H_{73}FN_3O_7SSi_2$: 946,4686, encontrado 946,4684.

<u>Etapa B</u>: 2-[[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 2,2 g (55%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,64-7,37 (m, 10H), 7,56 (t, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (q, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,11

(t, 2H), 3,04 (q, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,54/1,45 (m+m, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,74 (s, 9H), -0,14/-0,17 (s+s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164,6, 147,2, 129,0, 119,2, 115,4, 73,6, 68,0, 66,2, 51,7, 48,2, 44,8, 44,3, 31,1, 30,7, 27,2, 26,2, 24,4, 23,3, -5,2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{46}H_{66}FN_3O_5SSi_2$: 846,4162, encontrado 846,4160.

Preparación 3c: 5-[3-[4-[3-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxibutilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

***Etapa A*: 2-[terc-butoxicarbonil-[4-[terc-butil(dimetil)silil] oxibutil]amino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de 5,36 g de la **Preparación 1a** (10 mmoles, 1 eq.) y de 3,77 g de *terc-butil-(4-yodobutoxi)-dimetil-silano* (3,10 mL, 12 mmoles, 1,2 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 6,1 g (84%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,58 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,43 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,01 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 147,0, 134,0, 124,9, 117,6, 68,2, 62,6, 52,1, 46,4, 30,5, 30,0, 28,1, 26,2, 24,5, 23,2, -4,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{29}H_{45}N_2O_6FSiSI$: 723,1791, encontrado 723,1775.

***Etapa B*: 2-[4-[terc-butil(dimetil)silil] oxibutilamino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 6,0 g del producto de la *Etapa A* (8,30 mmoles) como el carbamato apropiado, se obtuvieron 3,0 g (58%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,59 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,45 (dm, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,16 (q, 2H), 3,11 (t, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,59-1,44 (m, 4H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6 H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164,7, 163,0, 152,1, 147,0, 136,9, 136,1, 134,0, 124,9, 117,6, 82,4, 68,0, 62,7, 51,7, 44,3, 30,6, 30,6, 26,3, 25,6, 23,3, -4,8; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{24}H_{37}FIN_2O_4SSi$: 623,1266, encontrado 623,1272.

***Etapa C*: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir de 3,00 g del producto de la *Etapa B* (4,82 mmoles, 1 eq.) y de 1,63 g de *N-metil-N-prop-2-inil-carbamato de terc-butilo* (9,63 mmoles, 2 eq.) como el acetileno apropiado, se obtuvieron 2,50 g (65%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,58 (t, 1H), 7,31 (brd., 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,16 (q, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (br., 3H), 2 (quint., 2H), 1,54 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 62,7, 51,7, 44,3, 38,6, 33,8, 30,6, 30,1, 28,5, 26,3, 25,6, 23,3, -4,8; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{51}FN_3O_6SSi$: 664,3246, encontrado 664,3245.

<u>Preparación 3d</u>: 2-[4-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxibutilamino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir de 3,00 g de la **Preparación 3c**, *Etapa B* (4,82 mmoles, 1 eq.) y de 801 mg de *N,N-dimetil-N-prop-2-inil-1-amina* (9,63 mmoles, 2 eq.) como el acetileno apropiado, se obtuvieron 2,20 g (79%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,58 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,16 (q, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,60-1,44 (m, 4H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,0, 119,2, 115,4, 84,9, 84,3, 68,0, 62,7, 51,7, 48,1, 44,3, 44,2, 30,6, 30,2, 26,3, 25,6, 23,3, -4,8; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{29}H_{45}FN_3O_4SSi$: 578,2878, encontrado 578,2865.

<u>Preparación 3e</u>: 5-(3-Cloropropil)-2-(metilamino)tiazol-4-carboxilato de etilo

Una suspensión de 2,25 g de *metiltiourea* (25,0 mmoles, 1 eq.) en 100 mL de etanol se enfrió hasta 0°C, y después se añadieron gota a gota 7,46 g de *3-bromo-6-cloro-2-oxo-hexanoato de etilo* (27,5 mmoles, 1,1 eq.) a esa temperatura. Después de 15 min de agitación a 0 °C, se añadieron 7 mL de TEA (5,06 g, 50 mmoles, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó toda la noche a rt. Se observó la conversión completa. Los volátiles se eliminaron *in vacuo*, después el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron, después la capa orgánica se lavó con agua, seguido después de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 5 g (76%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,55 (q, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,78 (d, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,26 (t, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165,6, 162,5, 137,4, 135,5, 60,5, 45,0, 34,1, 31,2, 24,4, 14,7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{10}H_{16}ClN_2O_2S$: 263,0616, encontrado 263,0615.

Preparación 3f: 5-[3-[4-[3-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[5-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

***Etapa A*: 2-[terc-butoxicarbonil-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 577 mg de la **Preparación 1b** (1 mmol) como el carbamato apropiado y de 496 mg de la **Preparación 2b** (2 mmoles) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 790 mg (96%) del producto deseado.

***Etapa B*: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 790 mg del producto de la *Etapa A* (0,95 mmoles) como el carbamato apropiado, se obtuvieron 270 mg (38%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,58 (t, 1H), 7,31 (brd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (brs, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56/3,53 (dd+dd, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,63-1,43 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{35}H_{55}FN_3O_7SSi$: 708,3508, encontrado 708,3502.

Preparación 3g: 5-[3-[4-[3-(*terc*-Butoxicarbonilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxibutilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir de 880 mg de la **Preparación 3c**, *Etapa B* (1,41 mmoles, 1 eq.) y de 438 mg de *N-prop-2-inilcarbamato de terc-butilo* (2,82 mmoles, 2 eq.) como el acetileno apropiado, se obtuvieron 918 mg (85%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,58 (t, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,26 (ff, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,95 (d, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,17 (q, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164,7, 163,0, 147,4, 136,9, 136,1, 129,0, 119,1, 115,4, 68,0, 62,7, 51,7, 44,3, 30,6, 30,5, 30,2, 28,7, 26,3, 25,6, 23,3, 18,4, -4,8 HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{32}H_{49}FN_3O_6SSi$: 650,3090, encontrado 650,3093.

<u>Preparación 3h</u>: 5-[3-[4-[3-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil]amino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 2,68 g de la **Preparación 1a** (5 mmoles, 1 eq.) y de 1,46 g de *2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol* (1,42 mL, 10 mmoles, 2 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 2,8 g (84%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,57 (dd, 1H), 7,44 (dm, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,12/4,02 (m+m, 2H), 4,07 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,02/3,54 (dd+dd, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,86/1,82 (m+m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 134,0, 124,9, 117,6, 73,8, 68,9, 68,1, 52,0, 44,0, 32,2, 30,5, 28,1, 27,3, 25,9, 23,1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{26}H_{35}FIN_2O_7S$: 665,1188, encontrado 665,1175.

<u>Etapa B</u>: 2-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilamino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 2,5 g del producto de la *Etapa A* (3,80 mmoles) como el carbamato apropiado, se obtuvieron 1,6 g (75%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,6 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,45 (dm, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 4,01/3,48 (dd+dd, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27/3,19 (m+m, 2H), 3,11 (t,

2H), 1,99 (m, 2H), 1,76/1,72 (m+m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3 H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{21}H_{27}FIN_2O_5S$: 565,0663, encontrado 565,0642.

<u>Etapa C</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir de 400 mg del producto de la *Etapa B* (0,71 mmoles, 1 eq.) y de 240 mg de *N-metil-N-prop-2-inil-carbamato de terc-butilo* (1,42 mmoles, 2 eq.) como el acetileno apropiado, se obtuvieron 300 mg (70%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,60 (t, 1H), 7,31 (brd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (brs, 2H), 4,09 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,00/3,48 (dd+dd, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27/3,19 (m+m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164,5, 136,9, 136,4, 129,1, 119,3, 115,4, 85,2, 82,3, 73,8, 69,0, 68,0, 51,7, 41,4, 38,4, 33,8, 33,2, 30,6, 28,5, 27,3, 26,1, 23,3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{30}H_{41}FN_3O_7S$: 606,2644, encontrado 606,2650.

<u>Preparación 3i</u>: 5-[3-[4-[3-(Dimetil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir de 400 mg de la **Preparación 3h**, *Etapa B* (0,71 mmoles, 1 eq.) y de 117 mg de *N,N-dimetilprop-2-in-1-amina* (1,42 mmoles, 2 eq.) como el acetileno apropiado, se obtuvieron 250 mg (58%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 4/3,48 (dd+dd, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,28/3,19 (m+m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,22 (s, 6H), 2 (qn, 2H), 1,75/1,72 (m+m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164,5, 163, 151,5, 147,3, 136,9, 136,4, 128,9, 119,2, 115,4, 115,3, 108,4, 85,2, 84,2, 73,8, 69,0, 68,0, 51,8, 48,1, 44,3, 41,4, 33,3, 30,6, 27,4, 26,1, 23,4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{26}H_{35}FN_3O_5S$: 520,2281, encontrado 520,2272.

<u>Preparación 3j</u>: 2-[2-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilamino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir de 400 mg del producto de la **Preparación 3h**, *Etapa B* (0,71 mmoles, 1 eq.) y de 268 mg de *N-[(4-metoxifenil)metil]-N-metil-prop-2-in-1-amina* (1,42 mmoles, 2 eq.) como el acetileno apropiado, se obtuvieron 280 mg (63%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1 H), 7,23 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 4,10 (qn, 1H), 4,07 (t, 2H), 4/3,48 (dd+dd, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,28/3,19 (m+m, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,01 (qn, 2H), 1,75/1,73 (m+m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164,5, 163,0, 158,8, 151,5, 147,3, 136,6, 136,5, 130,8, 130,5, 129,0, 119,3, 115,4, 115,3, 114,1, 108,4, 84,9, 84,5, 73,8, 69,0, 68,0, 59,4, 55,5, 51,8, 45,8, 41,7, 41,4, 33,3, 30,6, 27,3, 26,1, 23,4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{41}FN_3O_6S$: 626,2694, encontrado 626,2697.

<u>Preparación 3k</u>: 2-[2-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilamino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[metil(*p*-tolilsulfonil)amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir de 400 mg de la **Preparación 3h**, *Etapa B* (0,71 mmoles, 1 eq.) y de 316 mg de *N,4-dimetil-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida* (1,42 mmoles, 2 eq.) como el acetileno apropiado, se obtuvieron 260 mg (55%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,72 (d, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,07 (t, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,1 (qn, 1H), 4,05 (t, 2H), 4/3,48 (dd+dd, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,27/3,19 (m+m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,99 (qn, 2H), 1,75/1,73 (m+m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164,5, 163,0, 151,2, 147,5, 144,0, 136,9, 136,4, 134,4, 130,2, 128,9, 128,2, 119,1, 115,2, 114,2, 108,4, 84,6, 81,9, 73,9, 69,0, 68,1, 51,8, 41,5, 40,4, 34,9, 33,3, 30,6, 27,4, 26,1, 23,4, 21,4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{32}H_{39}FN_3O_7S_2$: 660,22079, encontrado 660,2231.

<u>Preparación 3l</u>: 5-[3-[4-[3-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-butil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-butil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 577 mg de la **Preparación 1b** (1 mmol, 1 eq.) como el carbamato apropiado y de 469 mg de la **Preparación 2h** (2 mmoles, 2 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 794 mg (99%) del producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-butil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 794 mg del producto de la *Etapa A* (1 mmol) como el carbamato apropiado, se obtuvieron 320 mg (46%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,54 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 4,04 (t, 2H), 4,20 (bs, 2H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 2,83 (brs, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,01 (s, 3H).

<u>Preparación 3m</u>: 5-[3-[4-[3-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxipentilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxipentil]amino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de 5,00 g de la **Preparación 1a** (7,55 mmoles, 1 eq.) y de 2,97 g de *terc-butil-(5-yodopentoxi)-dimetil-silano* (9,06 mmoles, 1,2 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 4,72 g (85%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,59 (dm, 1H), 7,46 (dm, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,48 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,02 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,1, 156,3/153,2, 151,8, 147,0, 143,2, 135,6, 133,9, 124,9, 117,6, 83,5, 82,3, 67,3, 62,5, 52,0, 46,5, 32,3, 30,5, 28,1, 27,6, 26,3, 22,9, 22,6, 18,1, -4,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{30}H_{47}FIN_2O_6SSi$: 737,1947, encontrado 737,1948.

<u>Etapa B</u>: 2-[[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxipentil]amino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 2,36 g del producto de la *Etapa A* (3,20 mmoles) como el carbamato apropiado. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida lo que dio lugar al producto crudo deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,60-7,54 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,18-3,08 (m, 4H), 1,98 (qv., 2H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,37-1,29 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

<u>Etapa C</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxipentilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir del producto crudo de la *Etapa B* y de *N-metil-N-prop-2-inil-carbamato de terc-butilo* como el acetileno apropiado, se obtuvieron 1,92 g (89% para 2 etapas) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,57 (br., 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,11 (t, 2 H), 2,86 (br., 3 H), 2,00 (quint., 2H), 1,51 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,33 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 62,8, 51,7, 44,5, 38,6, 33,8, 32,4, 30,6, 28,9, 28,5, 26,3, 23,3, 23,2, -4,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{53}FN_3O_6SSi$: 678,3403, encontrado 678,3393.

<u>Preparación 3n</u>: 5-[3-[4-[3-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxipropilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino] prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 577 mg de la **Preparación 1b** (1 mmol, 1 eq.) como el carbamato apropiado y de 380 mg de *3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropan-1-ol* (2 mmoles, 2 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 600 mg (80%) del producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 310 mg (47%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,50 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 4,21 (bs, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,19 (q, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,84 (brs, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

<u>Preparación 3o</u>: 5-[3-[4-[3-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 577 mg de la **Preparación 1b** (1 mmol, 1 eq.) como el carbamato apropiado y de 264 mg de (*2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol* (2 mmoles, 2 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 640 mg (92%) del producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 282 mg (51%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,73 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (bs, 2H), 4,19 (q, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,64 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

<u>Preparación 3p</u>: 5-[3-[4-[3-(Dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 491 mg de la **Preparación 1c** (1 mmol, 1 eq.) como el carbamato apropiado y de 292 mg de (*2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol* (2 mmoles, 2 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 573 mg (92%) del producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-(Dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 378 mg (74%) de la **Preparación 3p**.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,74 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,21 (qui, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

<u>Preparación 3q</u>: 5-[3-[4-[3-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-metoxi-propil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-metoxi-propil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 577 mg de la **Preparación 1b** (1 mmol, 1 eq.) como el carbamato apropiado y de 440 mg de la **Preparación 2j** (2 mmoles, 2 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 780 mg (cuant.) del producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-metoxi-propil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 400 mg (58%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,60 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (bs, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,67-3,57 (m, 2H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,87 (brs, 3H), 2,01 (qui, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,02 (s, 3H).

Preparación 3r: 5-[3-[4-[3-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-morfolino-propil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

***Etapa A*: 2-[terc-butoxicarbonil-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-morfolino-propil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 577 mg de la **Preparación 1b** (1 mmol, 1 eq.) como el carbamato apropiado y de 413 mg de la **Preparación 2k** (1,5 mmoles, 1,5 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 473 mg (56%) del producto deseado.

***Etapa B*: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-morfolino-propil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 390 mg (93%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,38 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,23 (bs, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,73 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (dd, 1H), 3,58-3,46 (m, 4H), 3,25 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,87 (brs, 3H), 2,72-2,63 (m, 3H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,01 (qui, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Preparación 3s: 5-[3-(2-Fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]-2-(metilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo

***Etapa A*: 2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de 2,68 g de la

Preparación 1a (10 mmoles, 1 eq.) y de 1,70 g de *yodometano* (12 mmoles, 1,2 eq.) como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvieron 2,8 g (77%) del producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]-2-(metilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 2,0 g del producto de la *Etapa A* (4,44 mmoles) como el carbamato apropiado, se obtuvieron 1,2 g (73%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,59 (dd, 1H), 7,50 (q, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 2,77 (d, 3H), 1,99 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165,4, 163,0, 147,0, 134,0, 124,9, 117,6, 68,0, 51,8, 31,1, 30,6, 23,3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{15}H_{17}FIN_2O_3S$: 450,9983, encontrado 450,9971.

<u>Preparación 3t</u>: 2-[5-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxipentilamino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir de la **Preparación 3m** cruda, *Etapa B* y de *N,N-dimetilprop-2-in-1-amina* como el acetileno apropiado, se obtuvieron 3,73 g (cuant. para 2 etapas) del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{30}H_{47}FN_3O_4SSi$: 592,3035, encontrado 592,3033.

<u>Preparación 3u</u>: 2-Amino-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 3-bromo-6-cloro-2-oxohexanoato de etilo

Se añadió bromo (1,6 mL, 31,2 mmoles, 1,2 eq) a una disolución agitada de 6-cloro-2-oxohexanoato de etilo (5 g, 26,0 mmoles, 1 eq) en cloroformo (70 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h, después se diluyó con diclorometano y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 10% seguido de agua, después salmuera. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo* para rendir el compuesto deseado (7 g, 25,8 mmoles, 99%) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,25 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,24 – 2,10 (m, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 5-(3-cloropropil)-2-acetamido-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió *N*-acetiltiourea, (3,05 g, 25,78 mmoles, 1 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (7 g, 25,8 mmoles, 1 eq) en etanol (150 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 6 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se disolvió en diclorometano (150 mL), después se añadieron anhídrido acético (4,74 mL, 50,21 mmoles, 2 eq) y 4-dimetilaminopiridina (6,13 g, 50,21 mmoles, 2 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se diluyó con diclorometano, después se lavó con agua (x2), seguido de salmuera. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), después el disolvente se eliminó *in vacuo*. El material crudo se trituró con dietil éter y el sólido se recogió por filtración y se lavó con dietil éter para rendir el producto deseado (1,1 g, 3,78 mmoles, 13,9%). Dos ciclos de evaporación del filtrado, retrituración, y filtración rindieron más lotes de producto (3,42 g, 11,76 g, 43%). Finalmente, la evaporación del filtrado final y la purificación por columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo en un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió más producto deseado (1,46 g, 5,02 mmoles, 18,5%) [rendimiento global: 76%].

LC/MS ($C_{11}H_{15}ClN_2O_3S$) 291 $[M+H]^+$; RT 1,08 (LCMS-V-B1);

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,43 (s, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,19 - 2,00 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: 2-acetamido-5-(3-yodopropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa B (5,84 g, 20,1 mmoles, 1 eq) y yoduro de sodio (18,1 g, 0,12 moles, 6 eq) en acetonitrilo (130 mL) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se trituró en dietil éter, después se recogió por filtración rindiendo el producto deseado como un sólido de color crema (6,28 g, 16,4 mmoles, 82 %).

LC/MS ($C_{11}H_{15}IN_2O_3S$) 383 $[M+H]^+$; RT 0,96 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,43 (s, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,16 – 2,04 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa D</u>: 5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-2-acetamido-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) (0,56 g, 14,1 mmoles, 2 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa C (1,64 g, 8,46 mmoles, 1,2 eq) en dimetilformamida (20 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una disolución del producto de la Preparación 6b (2,7 g, 7,05 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (20 mL). Después de 40 min, se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. El disolvente se eliminó *in vacuo*, y el material crudo se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera, y se secó (sulfato de magnesio). El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo en un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (1,48 g, 3,32 mmoles, 47%).

LC/MS ($C_{22}H_{26}FN_3O_4S$) 448 $[M+H]^+$; RT 0,76 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,41 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 11,9, 2,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,24 (dt, J = 14,7, 7,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa E</u>: 2-amino-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa D (1,49 g, 3,32 mmoles, 1 eq) y de ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano) (8,3 mL, 0,03 moles, 10 eq) en etanol (40 mL) se calentó a 60 ºC durante 18 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después el disolvente se eliminó *in vacuo*. El aceite resultante se disolvió en una pequeña cantidad de metanol, después se cargó en un cartucho SCX-2 (50 g, lavado con metanol). El cartucho se lavó con metanol, después se eluyó con amoniaco metanólico 3,5 N. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo en un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano para rendir el producto deseado como un sólido de color crema (0,78 g, 1,93 mmoles, 58%).

LC/MS ($C_{20}H_{24}FN_3O_3S$) 406 $[M+H]^+$; RT 0,706 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,30 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,12 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,09 – 1,94 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Preparación 3v</u>: 2-Amino-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 5-bromo-2-acetamido-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución de 2-amino-5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (2 g, 7,96 mmoles, 1 eq), anhídrido acético (0,83 mL, 8,76 mmoles, 1,1 eq) y 4-dimetilaminopiridina (1,12 g, 9,16 mmoles, 1,15 eq) en diclorometano (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, después se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El sólido resultante se trituró con dietil éter, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanquecino (1,8 g, 6,14 mmoles, 77%).

LC/MS ($C_8H_9BrN_2O_3S$) 293 $[M+H]^+$; RT 1,01 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-acetamido-5-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se combinaron el producto de la Etapa A (200 mg, 0,68 mmoles, 1 eq), éter fenil propargílico (0,18 mL, 1,36 mmoles, 2 eq), trietilamina (0,28 mL, 2,05 mmoles, 3 eq), yoduro de cobre (I) (13 mg, 0,07 mmoles, 0,1 eq) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (39,4 mg, 0,03 mmoles, 0,05 eq). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 min), después se calentó a 100 ^oC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y los orgánicos se lavaron con agua, seguido de salmuera, y se secaron (sulfato de magnesio). El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanquecino (122 mg, 0,35 mmoles, 52%).

LC/MS ($C_{17}H_{16}N_2O_4S$) 345 $[M+H]^+$; RT 1,21 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,85 (s, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,09 – 7,03 (m, 2H), 7,02 – 6,96 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,24 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: 2-acetamido-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió acetato de etilo (10 mL) a un matraz que contenía el producto de la Etapa B (122 mg, 0,35 mmoles, 1 eq) y óxido de platino(IV) (8,04 mg, 0,04 mmoles, 0,1 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno

durante 6,5h. Se añadió más óxido de platino(IV) (punta de espátula) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 h más. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite humedecida con metanol, se eluyó con metanol, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (77,2 mg, 0,22 mmoles, 63%).

LC/MS ($C_{17}H_{20}N_2O_4S$) 349 $[M+H]^+$; RT 1,22 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,41 (s, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 2H), 7,03 – 6,88 (m, 3H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,26 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,11 – 2,01 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa D</u>: 2-amino-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 0,55 mL, 2,22 mmoles, 10 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa C (77,2 mg, 0,22 mmoles, 1 eq) en etanol (5 mL). La reacción se calentó a 60 ºC durante 5 h. El disolvente se eliminó *in vacuo*, después el residuo se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho SCX-2 humedecido con metanol (5g). El cartucho se lavó con metanol, después se eluyó con amoniaco metanólico 3,5N, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma amarilla (48,2 mg, 0,16 mmoles, 71%).

LC/MS ($C_{15}H_{18}N_2O_3S$) 307 $[M+H]^+$; RT 1,16 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,95 – 6,90 (m, 3H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Preparación 3w</u>: 2-Amino-5-(3-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 2-acetamido-5-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió dimetilformamida (10 mL) al producto de la Preparación 3v, Etapa A (400 mg, 1,36 mmoles, 1 eq), éter metil propargílico (0,23 mL, 2,73 mmoles, 2 eq), trietilamina (0,57 mL, 4,09 mmoles, 3 eq) y yoduro de cobre (I) (26 mg, 0,14 mmoles, 0,1 eq), después se

añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (78,8 mg, 0,07 mmoles, 0,05 eq). El recipiente se purgó con nitrógeno (10 min), después se calentó a 100ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió un sólido que se trituró con dietil éter para rendir el producto deseado como un sólido de color crema (213,7 mg, 0,76 mmoles, 55%). El filtrado se evaporó para rendir un segundo lote de producto deseado como una goma naranja (94,6 mg, 0,34 mmoles, 24%) [rendimiento global 79%].

LC/MS ($C_{12}H_{14}N_2O_4S$) 283 $[M+H]^+$; RT 1,00 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,84 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-acetamido-5-(3-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa A (308 mg, 1,09 mmoles, 1 eq) en 2:1 acetato de etilo / metanol (15 mL) se añadió a un matraz que contenía óxido de platino(IV) catalítico bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (x3), después se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la reacción se filtró a través de celite, se eluyó con metanol, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (207 mg, 0,72 mmoles, 66%).

LC/MS ($C_{12}H_{18}N_2O_4S$) 287 $[M+H]^+$; RT 0,99 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,40 (s, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,39 – 3,31 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,17 – 3,08 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,89 – 1,77 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: 2-amino-5-(3-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 2,1 mL, 8,38 mmoles, 10 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa B (240 mg, 0,84 mmoles, 1 eq) en etanol (10 mL). La mezcla se calentó hasta 60 ºC durante 7 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol

al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma marrón (219 mg, 0,81 mmoles, 97%).

LC/MS ($C_{10}H_{16}N_2O_3S$) 245 $[M+H]^+$; RT 0,88 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 (br s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,05 – 2,96 (m, 2H), 1,84 – 1,72 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Preparación 3x: 2-Amino-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Etapa A: 2-acetamido-5-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla del producto de la Preparación 3v, Etapa A (1 g, 3,41 mmoles, 1 eq), alcohol propargílico (0,4 mL, 6,82 mmoles, 2 eq), trietilamina (1,42 mL, 10,2 mmoles, 3 eq) y yoduro de cobre (I) (65 mg, 0,34 mmoles, 0,1 eq) en dimetilformamida (20 mL), se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (197 mg, 0,17 mmoles, 0,05 eq). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 min), después se calentó a 100 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. El disolvente se eliminó *in vacuo*, después la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido marrón (1,01 g, 3,75 mmoles, > 100%).

LC/MS ($C_{11}H_{12}N_2O_4S$) 269 $[M+H]^+$; RT 0,82 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,80 (s, 1H), 5,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa B: 2-acetamido-5-(3-hidroxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa A (1,01 g, 3,75 mmoles, 1 eq) en 4:1 acetato de etilo / metanol (25 mL) se añadió a un matraz que contenía hidrato de óxido de platino(IV) (punta de espátula) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (x3), después se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 h, después se filtró a través celite, se eluyó con metanol, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma marrón (582 mg, 2,14 mmoles, 57%).

LC/MS ($C_{11}H_{16}N_2O_4S$) 273 $[M+H]^+$; RT 0,81 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,39 (s, 1H), 4,54 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (td, J = 6,4, 5,1 Hz, 2H), 3,15 – 3,09 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,81 – 1,69 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa C*: 2-acetamido-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Una disolución de 2-fluorofenol (0,1 mL, 1,1 mmoles, 1,5 eq), el producto de la Etapa B (200 mg, 0,73 mmoles, 1 eq) y trifenilfosfina (289 mg, 1,1 mmoles, 1,5 eq) en tetrahidrofurano (10 mL), se enfrió en un baño de hielo, después se añadió gota a gota azobicarboxilato de diisopropilo (0,22 mL, 1,1 mmoles, 1,5 eq). Se dejó que la reacción se calentara gradualmente hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (162 mg, 0,44 mmoles, 60%).

LC/MS ($C_{17}H_{19}FN_2O_4S$) 367 $[M+H]^+$; RT 1,22 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,41 (s, 1H), 7,29 – 7,07 (m, 3H), 7,00 – 6,89 (m, 1H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,27 (dd, J = 8,2, 6,9 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,18 – 2,03 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa D*: 2-amino-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Una disolución del producto de la Etapa C (217 mg, 0,59 mmoles, 1 eq) y de ácido clorhídrico (4M en dioxano; 1,48 mL, 5,92 mmoles, 10 eq) en etanol (8 mL) se calentó a 60 ºC toda la noche. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como una espuma amarilla (181 mg, 0,56 mmoles, 94%).

LC/MS ($C_{15}H_{17}FN_2O_3S$) 325 $[M+H]^+$; RT 1,16 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,62 (br s, 2H), 7,26 – 7,07 (m, 3H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,08 – 1,99 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Preparación 3y</u>: 2-Amino-5-[3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 5-[3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)propil]-2-acetamido-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Preparación 3x, Etapa B (248 mg, 0,91 mmoles, 1 eq), 4-bromo-2-fluorofenol (0,15 mL, 1,37 mmoles, 1,5 eq) y trifenilfosfina (358 mg, 1,37 mmoles, 1,5 eq) en tetrahidrofurano (10 mL), se enfrió en un baño de hielo, después se añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato (0,27 mL, 1,37 mmoles, 1,5 eq). La reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 min, después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, después salmuera. Los orgánicos se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (229 mg, 0,51 mmoles, 56%).

LC/MS ($C_{17}H_{18}BrFN_2O_4S$) 445 $[M+H]^+$; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,42 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 8,8, 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,25 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-amino-5-[3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa A (229 mg, 0,51 mmoles, 1 eq) y de ácido clorhídrico (4M en dioxano; 1,29 mL, 5,14 mmoles, 10 eq) en etanol (8 mL) se calentó a 60 ºC durante 18 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma amarilla (199 mg, 0,49 mmoles, 96%).

LC/MS ($C_{15}H_{16}BrFN_2O_3S$) 405 $[M+H]^+$; RT 1,30 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,54 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 8,8, 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,16 – 3,10 (m, 2H), 2,11 – 1,96 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Preparación 3z</u>: 2-[(2-Metoxietil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió bromopiruvato de etilo (2,5 mL, 17,9 mmoles, 1,07 eq) a una suspensión de 2-metoxietiltiourea (2,25 g, 16,8 mmoles, 1 eq) en etanol (40 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (4,7 mL, 33,5 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a 75 ºC durante 18 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (300 mL) y agua (200 mL). La fase orgánica se lavó con agua (200 mL) y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con 1:1 acetato de etilo / heptano proporcionó un sólido que se trituró con heptano (20 mL), se filtró, se lavó con heptano (2 x 15 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido marrón claro (3,15 g, 13,7 mmoles, 82%).

LC/MS ($C_9H_{14}N_2O_3S$) 231 $[M+H]^+$; RT 0,88 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (s, 1H), 5,78 (t, 1H), 4,34 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 – 3,54 (m, 2H), 3,48 (td, *J* = 5,5, 4,4 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Preparación 3za</u>: 5-[4-(Benciloxi)piperidin-1-il]-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 5-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución de 5-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2,12 mmoles, 1 eq), hidrocloruro de 4-benciloxi-piperidina (579 mg, 2,54 mmoles, 1,2 eq) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,64 mL, 4,24 mmoles, 2 eq) en acetonitrilo (10 mL) se calentó a 100 ºC durante 2 h bajo irradiación de microondas. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo*, se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite amarillo (499 mg, 1,44 mmoles, 68%).

LC/MS ($C_{18}H_{22}N_2O_3S$) 347 $[M+H]^+$; RT 1,08 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,46 (s, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 4H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (tt, J = 7,7, 3,6 Hz, 1H), 3,42 – 3,30 (m, 2H), 3,08 – 2,97 (m, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 2H), 1,81 – 1,66 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 5-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió *N*-bromosuccinimida (308 mg, 1,73 mmoles, 1,2 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (499 mg, 1,44 mmoles, 1 eq) en acetonitrilo (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (454 mg, 1,07 mmoles, 74%).

LC/MS ($C_{18}H_{21}BrN_2O_3S$) 427 $[M+H]^+$; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,41 – 7,33 (m, 4H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (tt, J = 7,5, 3,5 Hz, 1H), 3,43 – 3,28 (m, 2H), 3,07 (ddd, J = 11,8, 8,5, 3,4 Hz, 2H), 2,06 – 1,88 (m, 2H), 1,79 – 1,65 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: 5-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto de la Etapa B (454 mg, 1,07 mmoles, 1 eq) y metilcarbamato de *terc*-butilo (0,19 mL, 1,28 mmoles, 1,2 eq) se añadieron a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (48,9 mg, 0,05 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (61,8 mg, 0,11 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato de cesio (522 mg, 1,6 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetato de etilo, después se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 50 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (339 mg, 0,71 mmoles, 67%).

LC/MS ($C_{24}H_{33}N_3O_5S$) 476 $[M+H]^+$; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,41 – 7,33 (m, 4H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (tt, J = 8,0, 3,7 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,37 – 3,29 (m, 2H), 2,97 (ddd, J = 11,6, 8,8, 3,1 Hz, 2H), 2,06 – 1,91 (m, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa D</u>: 5-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (0,53 mL, 7,11 mmoles, 10 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa C (339 mg, 0,71 mmoles, 1 eq) en diclorometano (10 mL) a 0 ºC y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. El material se trituró con dietil éter, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanco (213 mg, 0,57 mmoles, 80%).

LC/MS ($C_{19}H_{25}N_3O_3S$) 376 $[M+H]^+$; RT 1,07 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,38 – 7,33 (m, 3H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (dt, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 3,19 – 3,08 (m, 2H), 2,83 – 2,72 (m, 5H), 2,02 – 1,89 (m, 2H), 1,76 – 1,60 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Preparación 3zb</u>: 5-{1-[(*terc*-Butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: ({1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}metil)(yodo)cinc

A un matraz de Schlenk secado en horno se añadió cinc (3,3 g, 50,5 mmoles, 1,5 eq) y el recipiente se calentó a 160 ºC durante 20 min en vacío, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se puso bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió dimetilacetamida (25 mL) seguido de la adición lenta de una mezcla de trimetilclorosilano (0,69 mL, 5,42 mmoles, 0,16 eq) y 1,2-dibromoetano (0,49 mL, 5,69 mmoles, 0,17 eq). La mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se añadió lentamente una disolución de 1-boc-3-(yodometil)azetidina (10 g, 33,65 mmoles, 1 eq) en dimetilacetamida (7 mL) y la mezcla se agitó toda la noche. La canulación a través de un filtro (lana de algodón/ celite / lana de algodón) en un tubo de Schlenk de 25 mL seco rindió el producto deseado como una disolución 0,62M (como se determina por titulación con una disolución 0,5M de yodo) que se usó sin más caracterización.

<u>Etapa B</u>: 3-(3-etoxi-2,3-dioxopropil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una disolución de yoduro de cobre(I) (3,54 g, 18,6 mmoles, 2 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) se enfrió hasta -20 ºC, después se añadió lentamente el producto de la Etapa A (0,62M en dimetilacetamida; 30 mL, 18,6 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a -20 ºC durante 10 min,

después a 0 ºC durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta -20 ºC, después se añadió lentamente cloroglioxilato de etilo (1,04 mL, 9,3 mmoles, 1 eq) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se paró por la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (x2), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 30% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite incoloro (0,57 g, 2,1 mmoles, 23%).

^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,33 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,57 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,99 – 2,84 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: 3-[(1Z)-3-etoxi-3-oxo-2-[(trimetilsilil)oxi]prop-1-en-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del producto de la Etapa B (570 mg, 2,1 mmoles, 1 eq) y clorotrimetilsilano (0,3 mL, 2,35 mmoles, 1,12 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió lentamente trietilamina (0,38 mL, 2,73 mmoles, 1,3 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para rendir el producto deseado como un aceite incoloro (643 mg, 1,87 mmoles, 89%).

^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 6,23 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 2H), 3,61 – 3,46 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,20 (s, 9H).

<u>Etapa D</u>: 3-(1-bromo-3-etoxi-2,3-dioxopropil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una disolución del producto de la Etapa C (643 mg, 1,87 mmoles, 1 eq) y *N*-bromosuccinimida (367 mg, 2,06 mmoles, 1,1 eq) en tetrahidrofurano (15 mL) se calentó a reflujo durante 2,5 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla (507 mg, 1,45 mmoles, 77%).

^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,40 (q, 2H), 4,14 (t, 1H), 4,08 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 9,1, 5,5 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 9,3, 5,2 Hz, 1H), 3,25 – 3,10 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

<u>Etapa E</u>: 5-(azetidin-3-il)-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa D (452 mg, 1,29 mmoles, 1 eq) y *N*-metiltiourea (140 mg, 1,55 mmoles, 1,2 eq) en etanol (8 mL) se calentó a reflujo durante 4,5 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol (2 mL), y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanco (161 mg, 0,5 mmoles, 39%). El filtrado se transfirió a un vial de microondas y se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano, 0,2 mL, 0,8 mmoles) y la mezcla se calentó a 60 ^{o}C durante 40 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho SCX-2 acondicionado con metanol (10 g), después se lavó con metanol, y se eluyó con amoniaco metanólico 3,5N. El disolvente se eliminó *in vacua* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de amoniaco metanólico 2,33N al 0 – 15% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma incolora (115 mg, 0,48 mmoles, 37%). Los dos lotes de producto se combinaron y se usaron en las etapas subsiguientes.

LC/MS ($C_{10}H_{15}N_3O_2S$) 242 $[M+H]^+$; RT 0,34 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,83 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 4,76 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 4,32 – 4,17 (m, 4H), 3,95 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa F</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa E (298 mg, 1,23 mmoles, 1 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (809 mg, 3,7 mmoles, 3 eq), 4-(dimetilamino)piridina (45,3 mg, 0,37 mmoles, 0,3 eq) y trietilamina (0,51 mL, 3,7 mmoles, 3 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma blanca (390 mg, 0,88 mmoles, 72%).

LC/MS ($C_{20}H_{31}N_3O_6S$) 442 $[M+H]^+$; RT 1,47 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,53 (tt, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 2H), 4,27 (q, 4H), 3,85 – 3,76 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa G</u>: 5-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa F (390 mg, 0,88 mmoles, 1 eq) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (3 mL) se calentó a 100 ºC durante 55 min bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (199 mg, 0,58 mmoles, 66%).

LC/MS ($C_{15}H_{23}N_3O_4S$) 342 $[M+H]^+$; RT 0,98 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 4,49 (tt, J = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 – 3,65 (m, 2H), 2,81 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Preparación 3zc</u>: 5-(3-{4-[3-(Dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2,2-dimetilpropil)-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: ácido 4-metoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico

A una disolución de ácido 2,2-dimetilsuccínico (20 g, 137 mmoles, 1 eq) en metanol (200 mL), enfriada hasta 0 ºC, se añadió ácido sulfúrico (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró *in vacuo*, después se paró por la adición por partes de bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL) y se lavó con *iso*-heptano (x2). La fase acuosa se enfrió hasta 0 ºC, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 6N, y se extrajo con dietil éter (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo* para rendir el producto deseado como un aceite claro (13,7 g, 85,4 mmoles, 62%).

^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 3,67 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

<u>Etapa B</u>: 4-hidroxi-3,3-dimetilbutanoato de metilo

Una disolución del producto de la Etapa A (13,7 g, 85,4 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (140 mL) se enfrió hasta -30 ºC y se añadió gota a gota complejo de borano sulfuro de dimetilo (13 g, 16,2 mL, 171 mmoles, 2 eq). La mezcla se agitó a -30 ºC durante 1,5 h, después se calentó hasta 0 ºC y se agitó a esta temperatura durante 45 min. La reacción se paró por la adición lenta de metanol (50 mL), después se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 220 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (8,14 g, 55,7 mmoles, 65%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,65 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,15 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 2H), 0,89 (s, 6H).

<u>Etapa C</u>: 4-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-3,3-dimetilbutanoato de metilo

A una disolución del producto de la Etapa B (8,14 g, 55,7 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (200 mL) se añadió *terc*-butil(cloro)difenilsilano (17,4 mL, 66,8 mmoles, 1,2 eq) e imidazol (7,36 mL, 111 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre heptano (500 mL) y 2:1 agua / cloruro de amonio acuoso saturado (500 mL), y la fase acuosa se extrajo con heptano (500 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 330 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 10% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (14,4 g, 37,4 mmoles, 67%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 - 7,58 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 3,56 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,97 (s, 6H).

<u>Etapa D</u>: 4-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-3,3-dimetilbutan-1-ol

Una disolución del producto de la Etapa C (14,4 g, 37,4 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (70 mL) se enfrió hasta -78 ºC y se añadió hidruro de diisobutil aluminio (1M en tetrahidrofurano; 112 mL, 112 mmoles, 3 eq) y la mezcla se agitó a -78 ºC durante 2 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se agitó a -78 ºC durante 10 min, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite eluyendo con acetato de etilo, y los orgánicos se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 220 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato

de etilo al 0 – 15% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (12,5 g, 35 mmoles, 94%).

LC/MS ($C_{22}H_{32}O_2Si$) 357 $[M+H]^+$; RT 2,68 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 - 7,56 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 4,28 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,50 – 3,41 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,48 (dd, J = 8,1, 7,1 Hz, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,88 (s, 6H).

<u>Etapa E</u>: metanosulfonato de 4-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-3,3-dimetilbutilo

A una disolución agitada del producto de la Etapa D (12,5 g, 35 mmoles, 1 eq) en diclorometano (200 mL), enfriada hasta 0 ºC, se añadió trietilamina (7,31 mL, 52,5 mmoles, 1,5 eq) y cloruro de metanosulfonilo (3,25 mL, 42 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó (separador de fases PTFE), y se concentró *in vacuo* para rendir el producto deseado como un aceite amarillo (15,1 g, 34,8 mmoles, 99%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 - 7,58 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 4,27 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,92 (s, 6H).

<u>Etapa F</u>: (4-bromo-2,2-dimetilbutoxi)(terc-butil)difenilsilano

A una disolución del producto de la Etapa E (15,1 g, 34,8 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (400 mL) se añadió bromuro de litio (9,07 g, 105 mmoles, 3 eq) por partes y la mezcla se agitó a 70 ºC durante 4 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se concentró *in vacuo*, después se repartió entre diclorometano y salmuera, y la fase orgánica se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 10%, se secó (separador de fases PTFE), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 220 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 2% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (12,8 g, 30,5 mmoles, 88%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 - 7,55 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,88 (s, 6H).

<u>Etapa G</u>: 6-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-5,5-dimetil-2-oxohexanoato de etilo

A un matraz secado en horno se añadió magnesio (496 mg, 20,4 mmoles, 1,2 eq) y este se agitó vigorosamente bajo nitrógeno durante 20 min. Una disolución del producto de la Etapa F (7,13 g, 17 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (12 mL) se purgó con nitrógeno (10 min) y una parte de esta disolución se añadió al magnesio (sin agitación). La mezcla se calentó a reflujo

brevemente (pistola de calor) y se añadió un cristal de yodo. Se inició la agitación, y la disolución remanente se añadió a la suspensión de magnesio a una velocidad tal como para mantener un reflujo suave. Después de completar la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Una disolución agitada de oxalato de dietilo (2,31 mL, 17 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (6 mL) se purgó con nitrógeno (10 min), después se enfrió hasta -78 ºC. A esta se añadió por partes la *disolución del reactivo de Grignard* anterior, después se dejó que la mezcla se calentara gradualmente hasta temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 220 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 8% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (3,06 g, 6,95 mmoles, 41%).

^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,67 - 7,61 (m, 4H), 7,45 - 7,34 (m, 6H), 4,31 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,36 (s, 3H),1,05 (s, 9H), 0,88 (s, 6H).

<u>Etapa GH</u>: 3-bromo-6-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-5,5-dimetil-2-oxohexanoato de etilo

A una mezcla agitada de bromuro de cobre(II) (3,1 g, 13,9 mmoles, 2 eq) en acetato de etilo (80 mL) se añadió por partes una disolución del producto de la Etapa G (3,06 g, 6,94 mmoles, 1 eq) en cloroformo (40 mL) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se filtró a través de una almohadilla de celite, se eluyó con diclorometano, y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 10% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (2,62 g, 5,04 mmoles, 72%).

LC/MS ($C_{26}H_{35}BrO_4Si$) 441 $[M\text{-}Ph]^+$; RT 1.36 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,69 – 7,61 (m, 4H), 7,50 – 7,34 (m, 6H), 5,28 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 4,36 (qd, J = 7,1, 1,4 Hz, 2H), 3,33 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 2,56 (dd, J = 14,9, 8,5 Hz, 1H), 2,11 (dd, J = 14,9, 4,5 Hz, 1H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,88 (d, J = 3,7 Hz, 6H).

<u>Etapa H</u>: 5-{3-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil}-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa GH (2,62 g, 5,04 mmoles, 1 eq) en etanol (35 mL) se añadió *N*-metiltiourea (455 mg, 5,04 mmoles, 1 eq) y trietilamina (1,4 mL, 10,1 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a 85 ºC durante 4 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se repartió entre diclorometano y salmuera, y la fase orgánica se secó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (1,45 g, 2,84 mmoles, 56%).

LC/MS ($C_{28}H_{38}N_2O_3SiS$) 511 $[M+H]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 - 7,58 (m, 4H), 7,52 - 7,40 (m, 6H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,77 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,86 (s, 6H).

<u>Etapa I</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-{3-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-2,2-dimetilpropil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa H (1 g, 1,96 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió 4-(dimetilamino)piridina (23,9 mg, 0,2 mmoles, 0,1 eq), trietilamina (0,82 mL, 5,87 mmoles, 3 eq) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,84 mL, 3,92 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 15% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite amarillo (1,19 g, 1,95 mmoles, 100%).

LC/MS ($C_{33}H_{46}N_2O_5SiS$) 611 $[M+H]^+$; RT 1,48 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,68 - 7,60 (m, 4H), 7,52 - 7,39 (m, 6H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,23 (t, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,87 (s, 6H).

<u>Etapa J</u>: ácido 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa I (600 mg, 0,98 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (12 mL) se añadió TBAF (1M en tetrahidrofurano; 2,95 mL, 2,95 mmoles, 3 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua,

y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (178 mg, 0,52 mmoles, 53%).

LC/MS ($C_{15}H_{24}N_2O_5S$) 345 $[M+H]^+$; RT 1,87 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,69 (br s, 1H), 4,72 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,83 (s, 6H).

<u>Etapa K</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una disolución del producto de la Etapa J (178 mg, 0,52 mmoles, 1 eq) en 1:1 diclorometano / metanol (4 mL), enfriada hasta 0 ºC, se añadió (trimetilsilil)diazometano (2M en hexanos; 0,31 mL, 0,62 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se secó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (119 mg, 0,33 mmoles, 64%).

LC/MS ($C_{16}H_{26}N_2O_5S$) 359 $[M+H]^+$; RT 2,10 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,74 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,16 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,10 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,82 (s, 6H).

<u>Etapa L</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-[3-(2-fluoro-4-yodofenoxi)-2,2-dimetilpropil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una disolución del producto de la Etapa K (119 mg, 0,33 mmoles, 1 eq) en tolueno (2 mL) se añadió 2-fluoro-4-yodofenol (158 mg, 0,66 mmoles, 2 eq), trifenilfosfina (174 mg, 0,66 mmoles, 2 eq) y diisopropilazodicarboxilato (131 µL, 0,66 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a 120 ºC durante 24 h. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se secó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 20% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma clara (136 mg, 0,24 mmoles, 71%).

LC/MS ($C_{22}H_{28}FIN_2O_5S$) 579 $[M+H]^+$; RT 2,76 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,60 (dd, J = 10,7, 2,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 3,75 (s, 5H), 3,42 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,01 (s, 6H).

<u>Etapa M</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2,2-dimetilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una disolución del producto de la Etapa L (136 mg, 0,24 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió 3-dimetilamino-1-propino (38,1 µL, 0,35 mmoles, 1,5 eq), yoduro de cobre (I) (4,48 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (81,9 µL, 0,47 mmoles, 2 eq). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 min), después se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (16,5 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 70 ºC toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 4% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma marrón (27 mg, 0,05 mmoles, 22%).

LC/MS ($C_{27}H_{36}FN_3O_5S$) 534 $[M+H]^+$; RT 2,053 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,31 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), (s, 9H), 1,02 (s, 6H).

<u>Etapa N</u>: 5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2,2-dimetilpropil)-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una disolución del producto de la Etapa M (27 mg, 0,05 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con diclorometano, después se enfrió hasta 0 ºC y se neutralizó por la adición de hidróxido de sodio acuoso 2N. Las capas se separaron y se secaron (separador de fases PTFE) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 7% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido marrón (8 mg, 0,02 mmoles, 37%).

LC/MS ($C_{22}H_{28}FN_3O_3S$) 434 $[M+H]^+$; RT 1,62 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 11,8, 2,0 Hz, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,76 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,00 (s, 6H).

Preparación 3zd: 5-{[1-({4-[3-(Dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}metil)ciclopropil]metil}-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

***Etapa A*: 2-(1-{[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil}ciclopropil)acetonitrilo**

A una disolución de 2-[1-(hidroximetil)ciclopropil]acetonitrilo (8 g, 72 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (200 mL) se añadió *terc*-butil(cloro)difenilsilano (22,5 mL, 86,4 mmoles, 1,2 eq) e imidazol (9,51 mL, 144 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre iso-heptano (600 mL) y 2:1 agua / cloruro de amonio acuoso saturado (600 mL) y la fase acuosa se extrajo con iso-heptano (600 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 330 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 6% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (23 g, 65,7 mmoles, 91%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,67 - 7,57 (m, 4H), 7,53 - 7,36 (m, 6H), 3,54 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,57 - 0,50 (m, 2H), 0,50 – 0,43 (m, 2H).

***Etapa B*: 2-(1-{[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil}ciclopropil)acetaldehído**

A una disolución del producto de la Etapa A (23 g, 65,7 mmoles, 1 eq) en diclorometano (300 mL), enfriada hasta 0 ^{o}C, se añadió hidruro de diisobutil aluminio (1M en hexanos; 72,3 mL, 72,3 mmoles, 1,1 eq) por partes y la mezcla se agitó a 0 ^{o}C durante 1,5 h. La reacción se paró por la adición de agua, después se añadió ácido clorhídrico acuoso 2N (100 mL), seguido de tartrato de potasio y sodio acuoso saturado (500 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 400 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 330 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 10% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (19,6 g, 55,5 mmoles, 85%).

LC/MS ($C_{22}H_{28}O_2Si$) 353 $[M+H]^+$; RT 1,19 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,77 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 4H), 7,50 - 7,38 (m, 6H), 3,33 (s, 2H), 2,41 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,57 - 0,50 (m, 2H), 0,47 - 0,40 (m, 2H).

***Etapa C*: 2-(1-{[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil}ciclopropil)etan-1-ol**

A una disolución del producto de la Etapa B (19,6 g, 55,5 mmoles, 1 eq) en metanol (200 mL), enfriada hasta 0 ºC, se añadió borohidruro de sodio (2,31 g, 61,1 mmoles, 1,1 eq) por partes y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró *in vacuo*, después se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para rendir el producto deseado como un aceite claro (18,8 g, 53 mmoles, 96%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 - 7,57 (m, 4H), 7,52 - 7,37 (m, 6H), 4,32 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 1,59 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,35 – 0,26 (m, 4H).

***Etapa D*: metanosulfonato de 2-(1-{[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil}ciclopropil)etilo**

A una disolución del producto de la Etapa C (18,8 g, 53 mmoles, 1 eq) en diclorometano (300 mL), enfriada hasta 0 ºC, se añadió trietilamina (22,1 mL, 159 mmoles, 3 eq) y cloruro de metanosulfonilo (4,92 mL, 63,6 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se separó y se secó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo* para rendir el producto deseado como un aceite marrón (23,3 g, 53 mmoles, 100%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,67 - 7,56 (m, 4H), 7,53 - 7,37 (m, 6H), 4,31 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,84 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,49 - 0,38 (m, 2H), 0,36 - 0,29 (m, 2H).

***Etapa E*: {[1-(2-bromoetil)ciclopropil]metoxi}(terc-butil)difenilsilano**

A una disolución del producto de la Etapa D (23,3 g, 53,9 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (600 mL) se añadió bromuro de litio (14 g, 162 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 70 ºC durante 5 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se repartió entre diclorometano y salmuera, y la fase orgánica se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 10%, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de

sílice de 330 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de dietil éter al 0 – 2% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (17,4 g, 41,6 mmoles, 77%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 - 7,58 (m, 4H), 7,53 - 7,39 (m, 6H), 3,54 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 1,98 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,46 - 0,38 (m, 2H), 0,35 - 0,28 (m, 2H).

<u>Etapa F</u>: 4-(1-{[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil}ciclopropil)-2-oxobutanoato de etilo

A un matraz secado en horno se añadió magnesio (1,21 g, 49,9 mmoles, 1,2 eq) y este se agitó vigorosamente bajo nitrógeno durante 20 min. Una disolución del producto de la Etapa E (17,4 g, 41,6 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (30 mL) se purgó con nitrógeno (10 min), después se añadió una parte alícuota de esta disolución al magnesio (sin agitación), la mezcla se calentó a reflujo brevemente y se añadió un cristal de yodo. Sr inició la agitación y se añadió la disolución remanente al magnesio a una velocidad tal como para mantener un reflujo suave. Después de completar la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Una disolución de oxalato de dietilo (5,64 mL, 41,6 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (15 mL) se purgó con nitrógeno (10 min), después se enfrió hasta -78 ºC. La *disolución del reactivo de Grignard* anterior se añadió lentamente, después la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 330 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 8% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (10 g, 22,8 mmoles, 55%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 - 7,57 (m, 4H), 7,53 – 7,36 (m, 6H), 4,19 (q, J = 24,7, 7,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 2H), 1,33 - 1,17 (m, 5H), 1,05 – 0,96 (s, 11H).

<u>Etapa G</u>: 3-bromo-4-(1-{[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil}ciclopropil)-2-oxobutanoato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa F (10 g, 22,8 mmoles, 1 eq) en cloroformo (125 mL) se añadió a bromuro de cobre(II) (10,2 g, 45,6 mmoles, 2 eq) en acetato de etilo (250 mL) y la mezcla se calentó a 85 ºC toda la noche. La reacción se filtró a través de celite, se eluyó con diclorometano, y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 220 g RediSep™) eluyendo con un

gradiente de acetato de etilo al 0 – 8% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite amarillo (2,09 g, 4,04 mmoles, 18%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,68 – 7,59 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 5,52 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 4,28 (q, 2H), 3,68 (d, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,44 (dd, J = 15,2, 5,2 Hz, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,62 – 0,53 (m, 1H), 0,48 – 0,39 (m, 1H), 0,39 – 0,32 (m, 1H), 0,32 - 0,23 (m, 1H).

<u>Etapa H</u>: 5-[(1-{[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil}ciclopropil)metil]-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa G (2,09 g, 4,04 mmoles, 1 eq) en etanol (30 mL) se añadió *N*-metiltiourea (364 mg, 4,04 mmoles, 1 eq) y trietilamina (1,12 mL, 8,08 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a 85 ºC toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y salmuera, y la fase orgánica se secó (separador de fases PTFE), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido naranja (1,8 g, 3,53 mmoles, 88%).

LC/MS ($C_{28}H_{36}N_2O_3SiS$) 509 $[M+H]^+$; RT 2,69 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,59 - 7,51 (m, 4H), 7,46 – 7,36 (m, 6H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,20 (t, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,55 - 0,48 (m, 2H), 0,48 – 0,41 (m, 2H).

<u>Etapa I</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-[(1-{[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil}ciclopropil)metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa H (1,8 g, 3,54 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió 4-(dimetilamino)piridina (43,2 mg, 0,35 mmoles, 0,1 eq), trietilamina (1,48 mL, 10,6 mmoles, 3 eq) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,51 mL, 7,08 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 15% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite amarillo (2,03 g, 3,33 mmoles, 94%).

LC/MS ($C_{33}H_{44}N_2O_5SiS$) 609 $[M+H]^+$; RT 1,98 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,56 - 7,48 (m, 4H), 7,46 - 7,34 (m, 6H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 – 3,42 (m, 5H), 3,32 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,24 (t, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,62 - 0,55 (m, 1H), 0,55 - 0,46 (m, 1H).

<u>Etapa J</u>: ácido 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa I (2,03 g, 3,33 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (35 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 10 mL, 10 mmoles, 3 eq) y la mezcla se agitó a 70 ºC durante 2,5 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (460 mg, 1,34 mmoles, 40%).

LC/MS ($C_{15}H_{22}N_2O_5S$) 343 $[M+H]^+$; RT 1,77 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,54 (br s, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,50 – 0,42 (m, 4H).

<u>Etapa K</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una disolución del producto de la Etapa J (460 mg, 1,34 mmoles, 1 eq) en 1:1 diclorometano / metanol (12 mL), enfriada hasta 0 ºC, se añadió (trimetilsilil)diazometano (2M en hexanos; 0,87 mL 1,75 mmoles, 1,3 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se secó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (418 mg, 1,17 mmoles, 87%).

LC/MS ($C_{16}H_{24}N_2O_5S$) 357 $[M+H]^+$; RT 1,98 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,54 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,22 (d, 2H), 3,20 (s, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,51 – 0,44 (m, 4H).

<u>Etapa L</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-({1-[(2-fluoro-4-yodofenoxi)metil]ciclopropil}metil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una disolución del producto de la Etapa K (418 mg, 1,17 mmoles, 1 eq) en tolueno (10 mL) se añadió 2-fluoro-4-yodofenol (558 mg, 2,35 mmoles, 2 eq), trifenilfosfina (615 mg, 2,35 mmoles, 2 eq) y diisopropilazodicarboxilato (0,46 mL, 2,35 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a 120 ºC toda la noche, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se separó y se secó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 20% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite amarillo (649 mg, 1,13 mmoles, 96%).

LC/MS ($C_{22}H_{26}FIN_2O_5S$) 577 $[M+H]^+$; RT 2,65 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,56 (dd, J = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 0,77 - 0,64 (m, 4H).

<u>Etapa M</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-{[1-({4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}metil)ciclopropil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una disolución del producto de la Etapa L (649 mg, 1,13 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (12 mL) se añadió 3-dimetilamino-1-propino (182 µL, 1,69 mmoles, 1,5 eq), yoduro de cobre(I) (21,4 mg, 0,11 mmoles, 0,1 eq) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (392 µL, 2,25 mmoles, 2 eq). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 min), después se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (79 mg, 0,11 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante 24 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 7% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido marrón (173 mg, 0,33 mmoles, 29%).

LC/MS ($C_{27}H_{34}FN_3O_5S$) 532 $[M+H]^+$; RT 2,004 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,27 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 6,99 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,42 (s, 5H), 3,32 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,52 (s, 9H), 0,77 - 0,65 (m, 4H).

<u>Etapa N</u>: 5-{[1-({4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}metil)ciclopropil]metil}-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una disolución del producto de la Etapa M (173 mg, 0,33 mmoles, 1 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con diclorometano, después se enfrió hasta 0 ^{o}C y se neutralizó por la adición de hidróxido de sodio acuoso 2N. La fase orgánica se separó y se secó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 7% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (84 mg, 0,19 mmoles, 60%).

LC/MS ($C_{22}H_{26}FN_3O_3S$) 432 $[M+H]^+$; RT 1,55 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,51 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 7,01 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,78 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,23 (s, 6H), 0,69 – 0,60 (m, 4H).

<u>Preparación 3ze</u>: 2-{[4-(*terc*-Butoxi)-4-oxobutil]amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 2-{[4-(terc-butoxi)-4-oxobutil][(terc-butoxi)carbonil]amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución de 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (5,2 g, 19,1 mmoles, 1 eq) y 4-hidroxibutanoato de *terc*-butilo (4,59 g, 28,6 mmoles, 1,5 eq) en tetrahidrofurano (150 mL) se añadió trifenilfosfina (7,51 g, 28,6 mmoles, 1,5 eq), seguido de la adición gota a gota de diisopropilazodicarboxilato (5,64 mL, 28,6 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 120 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 20% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite incoloro (7,7 g, 18,6 mmoles, 97%).

LC/MS ($C_{19}H_{30}N_2O_6S$) 415 $[M+H]^+$; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,07 (s, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,12 – 4,02 (m, 2H), 2,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,90 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa B*: 2-{[4-(terc-butoxi)-4-oxobutil]amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Una disolución del producto de la Etapa A (7,7 g, 18,6 mmoles, 1 eq) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (40 mL) se calentó en un matraz sellado a 80 ºC durante 7 h. La reacción se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 35% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (3,61 g, 11,5 mmoles, 62%).

LC/MS ($C_{14}H_{22}N_2O_4S$) 315 $[M+H]^+$; RT 1,20 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,22 (td, J = 7,0, 5,4 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,76 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Preparación 3zf: 5-[(2*S*)-3-{4-[3-(Dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropil]-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

***Etapa A*: [(2R)-3-bromo-2-metilpropoxi](terc-butil)difenilsilano**

A una disolución de (*R*)-(-)-3-bromo-2-metil-1-propanol (5 g, 32,68 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (120 mL) se añadió imidazol (4,32 mL, 65,4 mmoles, 2 eq) y *terc*-butil(cloro)difenilsilano (11,1 mL, 42,5 mmoles, 1,3 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre *iso*-heptano (300 mL) y 2:1 agua / cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL), la fase acuosa se extrajo con *iso*-heptano (200 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 220 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de dietil éter al 0 – 2% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (12,1 g, 30,9 mmoles, 95%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,67 - 7,59 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 3,63 (d, 2H), 3,61 – 3,54 (m, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,96 (d, 3H).

<u>Etapa B</u>: (3S)-4-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-3-metilbutanonitrilo

A una disolución del producto de la Etapa A (12,1 g, 30,9 mmoles, 1 eq) en dimetilsulfóxido (120 mL) se añadió cianuro de sodio (4,54 g, 92,7 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 120 ºC durante 5 h. La reacción se repartió entre dietil éter y agua y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 220 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 3% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (7,17 g, 21,2 mmoles, 69%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,67 – 7,57 (m, 4H), 7,55 - 7,40 (m, 6H), 3,62 - 3,46 (m, 2H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 2,12 – 1,96 (m, 1H), 1,02 (m, 9H), 0,98 (d, 3H).

<u>Etapa C</u>: (3S)-4-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-3-metilbutanal

A una disolución del producto de la Etapa B (7,17 g, 21,2 mmoles, 1 eq) en diclorometano (100 mL), enfriada hasta 0 ºC, se añadió hidruro de diisobutilaluminio (23,4 mL, 23,4 mmoles, 1,1 eq) y la mezcla se agitó toda la noche. Se añadió agua, seguido de ácido clorhídrico acuoso 2N (36 mL) y tartrato de potasio y sodio acuoso saturado (180 mL). La mezcla se diluyó con más agua y diclorometano y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (separador de fases PTFE), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 220 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 6% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (6,21 g, 18,2 mmoles, 86%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,70 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 3,56 - 3,42 (m, 2H), 2,57 - 2,44 (m, 1H), 2,37 - 2,20 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

<u>Etapa D</u>: (3S)-4-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-3-metilbutan-1-ol

A una disolución del producto de la Etapa C (6,21 g, 18,24 mmoles, 1 eq) en metanol (80 mL), enfriada en un baño de hielo-agua, se añadió borohidruro de sodio (759 mg, 20,1 mmoles, 1,1 eq) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se concentró *in vacuo*, después se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para rendir el producto deseado como un aceite claro (6,36 g, 18,6 mmoles, > 100%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 - 7,56 (m, 4H), 7,52 - 7,39 (m, 6H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,56 - 3,34 (m, 4H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 1,65 – 1,51 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

***Etapa E*: metanosulfonato de (3S)-4-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-3-metilbutilo**

A una disolución enfriada del producto de la Etapa D (6,36 g, 18,6 mmoles, 1 eq) en diclorometano (100 mL) se añadió trietilamina (7,75 mL, 55,7 mmoles, 3 eq) y cloruro de metanosulfonilo (1,72 mL, 22,3 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se separó y se secó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo* para rendir el producto deseado como un aceite marrón (8,28 g, 19,7 mmoles, > 100%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 - 7,58 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 4,25 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,95 - 1,76 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

***Etapa F*: [(2S)-4-bromo-2-metilbutoxi](terc-butil)difenilsilano**

A una disolución del producto de la Etapa E (8,28 g, 19,7 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (180 mL) se añadió bromuro de litio (5,13 g, 59,1 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 70 ºC durante 5h. La reacción se concentró *in vacuo*, el residuo se repartió entre diclorometano y salmuera, y la fase orgánica se separó y se secó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 120 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de dietil éter al 0 – 2% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (6,3 g, 15,5 mmoles, 79%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 - 7,58 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 3,64 - 3,47 (m, 4H), 2,08 – 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

***Etapa G*: (5S)-6-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-5-metil-2-oxohexanoato de etilo**

A un matraz secado en horno bajo nitrógeno se añadió magnesio (453 mg, 18,7 mmoles, 1,2 eq) y el sólido se agitó vigorosamente durante 20 min, después se paró la agitación. Se preparó una disolución del producto de la Etapa F (6,3 g, 15,5 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (12 mL) y se añadió una parte alícuota al magnesio seguido de yodo (39,4 mg, 0,16 mmoles, 0,01 eq) y la mezcla se calentó a reflujo brevemente. Se añadió la disolución remanente a una velocidad tal como para mantener un reflujo suave, y después de completar la adición, la mezcla

se calentó durante 2 h a reflujo, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A una disolución agitada de oxalato de dietilo (2,11 mL, 15,5 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (6 mL), enfriada hasta -78 ºC, se añadió la disolución de *Grignard* a través de una cánula, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 8% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (4,13 g, 9,68 mmoles, 62%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,65 - 7,57 (m, 4H), 7,53 – 7,38 (m, 6H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 1H), 1,32 - 1,14 (m, 6H), 1,01 (s, 9H), 0,88 (d, 3H).

<u>Etapa H</u>: (5S)-3-bromo-6-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-5-metil-2-oxohexanoato de etilo

A una mezcla de bromuro de cobre(II) (4,14 g, 18,5 mmoles, 2 eq) en acetato de etilo (120 mL) se añadió una disolución del producto de la Etapa G (3,95 g, 9,26 mmoles, 1 eq) en cloroformo (60 mL) y la mezcla se calentó a 85 ºC toda la noche. La reacción se filtró a través de celite, eluyendo con diclorometano, después se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 8% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite amarillo (1,92 g, 3,8 mmoles, 41%) que se usó directamente en la etapa subsiguiente sin caracterización.

<u>Etapa I</u>: 5-[(2S)-3-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-2-metilpropil]-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa H (1,67 g, 3,3 mmoles, 1 eq) en etanol (30 mL) se añadió *N*-metiltiourea (298 mg, 3,3 mmoles, 1 eq) seguido de trietilamina (0,92 mL, 6,61 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante 4 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por evaporación giratoria. El material crudo se repartió entre diclorometano y agua, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato

de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma marrón (914 mg, 1,84 mmoles, 56%).

LC/MS ($C_{27}H_{36}N_2O_3SiS$) 497 $[M+H]^+$; RT 1,46 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,64 – 7,56 (m, 4H), 7,55 – 7,36 (m, 6H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 – 3,47 (m, 2H), 3,08 (dd, J = 14,4, 6,6 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 14,4, 7,7 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

<u>Etapa J</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-[(2S)-3-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-2-metilpropil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa I (914 mg, 1,84 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (803 mg, 3,68 mmoles, 2 eq) seguido de trietilamina (0,77 mL, 5,52 mmoles, 3 eq) y 4-(dimetilamino)piridina (22,5 mg, 0,18 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 20% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma marrón (961 mg, 1,61 mmoles, 88%).

LC/MS ($C_{32}H_{44}N_2O_5SiS$) 597 $[M+H]^+$; RT 1,67 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,64 – 7,56 (m, 4H), 7,51 – 7,37 (m, 6H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 – 3,47 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 14,3, 7,5 Hz, 1H), 2,06 – 1,94 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

<u>Etapa K</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-[(2S)-3-hidroxi-2-metilpropil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa J (961 mg, 1,61 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 4,83 mL, 4,83 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g

RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 80% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma incolora (204 mg, 0,57 mmoles, 35%).

LC/MS ($C_{16}H_{26}N_2O_5S$) 359 $[M+H]^+$; RT 1,07 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,59 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,37 – 3,22 (m, 2H), 3,12 (dd, J = 14,3, 6,0 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 14,3, 8,2 Hz, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

<u>Etapa L</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-[(2S)-3-(2-fluoro-4-yodofenoxi)-2-metilpropil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa K (159 mg, 0,44 mmoles, 1 eq) en tolueno (6 mL) se añadió 2-fluoro-4-yodofenol (211 mg, 0,89 mmoles, 2 eq) seguido de trifenilfosfina (233 mg, 0,89 mmoles, 2 eq) y diisopropilazodicarboxilato (0,17 mL, 0,89 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a 120 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por evaporación giratoria. El aceite resultante se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 20% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma incolora (203 mg, 0,35 mmoles, 79%).

LC/MS ($C_{22}H_{28}FIN_2O_5S$) 579 $[M+H]^+$; RT 1,46 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,59 (dd, J = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 6,97 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,24 (q, 2H), 3,99 – 3,87 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,24 (dd, J = 14,2, 6,5 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 14,3, 7,9 Hz, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

<u>Etapa M</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-[(2S)-3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto en la Etapa L (226 mg, 0,39 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió 3-dimetilamino-1-propino (0,08 mL, 0,78 mmoles, 2 eq), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,19 mL, 1,17 mmoles, 3 eq) y yoduro de cobre(I) (7,44 mg, 0,04 mmoles, 0,1 eq), seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (45,2 mg, 0,04 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*.

La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma marrón (68 mg, 0,13 mmoles, 33%).

LC/MS ($C_{27}H_{36}FN_3O_5S$) 534 $[M+H]^+$; RT 1,07 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,30 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,24 (q, 2H), 4,02 – 3,90 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,25 (dd, J = 14,2, 6,5 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 14,3, 8,0 Hz, 1H), 2,31 – 2,24 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,51 (s, 9H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

<u>Etapa N</u>: 5-[(2S)-3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropil]-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa M (68 mg, 0,13 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,3 mL, 4,03 mmoles, 31,6 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se enfrió en un baño de hielo, y se paró por la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 7% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma marrón (40 mg, 0,09 mmoles, 72%).

LC/MS ($C_{22}H_{28}FN_3O_3S$) 434 $[M+H]^+$; RT 0,82 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,52 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00 – 3,88 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,13 (dd, J = 14,5, 6,6 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 14,4, 7,8 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

<u>Preparación 3zg</u>: 5-(3-{4-[3-(Dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-(oxan-2-iloxi)propil)-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-(prop-2-en-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2M en tetrahidrofurano; 6 mL, 12 mmoles, 1,2 eq) a una disolución de 5-bromo-2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (3,65 g, 9,99 mmoles, 1 eq) en diclorometano (30 mL) a -78 ºC y la mezcla

se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota disolución de cloruro de cinc (1,9 M en 2-metiltetrahidrofurano; 8 mL, 15,2 mmoles, 1,52 eq) y la mezcla se agitó durante 60 min a -78 ºC, después durante 3 h a temperatura ambiente. La disolución se enfrió en hielo-agua y se añadieron lentamente complejo de cianuro de cobre(I) di(cloruro de litio) (1M en tetrahidrofurano; 2 mL, 2 mmoles, 0,2 eq) y bromuro de alilo (2 mL, 23,11 mmoles, 2,31 eq). La mezcla se agitó durante 60 min a 0 ºC y después a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió diclorometano (125 mL) y la mezcla se lavó sucesivamente con disolución de cloruro de amonio acuoso saturado (75 mL), agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 10% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma incolora (1,64 g, 5,02 mmoles, 50%).

LC/MS ($C_{15}H_{22}N_2O_4S$) 327 $[M+H]^+$; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,04 – 5,90 (m, 1H), 5,20 – 5,06 (m, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (dt, *J* = 6,6, 1,4 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 5-(3-bromo-2-hidroxipropil)-2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (1,29 g, 3,95 mmoles, 1 eq) en acetona (16 mL), enfriada en hielo-agua, se añadió *N*-bromosuccinimida (774 mg, 4,35 mmoles, 1,1 eq), acetato de amonio (30,5 mg, 0,4 mmoles, 0,1 eq) y agua (4 mL) y la disolución resultante se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (150 mL) y la mezcla se lavó sucesivamente con agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 25% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma incolora (960 mg, 2,27 mmoles, 57%).

LC/MS ($C_{15}H_{23}BrN_2O_5S$) 425 $[M+H]^+$; RT 1,29 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,59 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,95 – 3,80 (m, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 14,7, 8,3 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: 5-[3-bromo-2-(oxan-2-iloxi)propil]-2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa B (1,15 g, 2,72 mmoles, 1 eq) en diclorometano (30 mL), enfriada hasta 0 ºC, se añadió 3,4-dihidro-2*H*-pirano (1 mL, 11 mmoles, 4 eq), seguido de *para*-toluenosulfonato de piridinio (75 mg, 0,3 mmoles, 0,11 eq) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 ºC y después durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (30 mL) y la mezcla se lavó sucesivamente con agua (2 x 25 mL) y salmuera (25 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo* para rendir el producto deseado como una goma amarilla (1,52 g, 2,7 mmoles, 99%) que se usó directamente en la siguiente etapa sin más caracterización.

<u>Etapa D</u>: 5-[3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-2-(oxan-2-iloxi)propil]-2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió 4-bromo-2-fluorofenol (0,4 mL, 3,65 mmoles, 1,35 eq) a una suspensión de *terc*-butóxido de potasio (400 mg, 3,56 mmoles, 1,32 eq) en dimetilsulfóxido (5 mL) y la mezcla se agitó. Se añadió una disolución del producto de la Etapa C (1,52 g, 2,7 mmoles, 1 eq) en dimetilsulfóxido (10 mL) y la mezcla se agitó durante 60 min a temperatura ambiente, después a 60 ºC durante 3 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (150 mL) y agua (75 mL), y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 25% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla clara (1,05 g, 1,7 mmoles, 63%).

LC/MS ($C_{26}H_{34}BrFN_2O_7S$) 617 $[M+H]^+$; RT 1,61 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,54 (dd, *J* = 10,8, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 7,12 (td, *J* = 9,0, 1,1 Hz, 1H), 4,25 (q, 3H), 4,19 – 4,08 (m, 2H), 3,56 – 3,37 (m, 7H), 1,77 – 1,55 (m, 4H), 1,52 (d, *J* = 2,2 Hz, 9H), 1,49 – 1,38 (m, 4H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa E</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-(oxan-2-iloxi)propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa D (1,05 g, 1,7 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (10 mL) se añadió dimetil(prop-2-in-1-il)amina (0,25 mL, 2,32 mmoles, 1,37 eq), yoduro de cobre(I) (32,4 mg, 0,17 mmoles, 0,1 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (119 mg, 0,17 mmoles, 0,1 eq). Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,9 mL, 5,1 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 75 ºC durante 24 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (150 mL) y agua (75 mL), y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (75 mL) y salmuera (75 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se

concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma marrón (395 mg, 0,64 mmoles, 38%).

LC/MS ($C_{31}H_{42}FN_3O_7S$) 620 $[M+H]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

***Etapa F*: 5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-(oxan-2-iloxi)propil)-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A una disolución del producto en la Etapa E (390 mg, 0,63 mmoles, 1 eq) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (7 mL) se calentó en un tubo sellado a 100 ºC durante 60 min, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (20 g de sílice) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 2,5% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma marrón (170 mg, 0,33 mmoles, 52%).

LC/MS ($C_{26}H_{34}FN_3O_5S$) 520 $[M+H]^+$; RT 1,05 (LCMS-V-B1)

Preparación 3zh: 5-(2-Metoxi-3-{[tris(propan-2-il)silil]oxi}propil)-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

***Etapa A*: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-(2,3-dihidroxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A una disolución del producto de la Preparación 3zg, Etapa A (8,39 g, 25,7 mmoles, 1 eq) en 9:1 acetona / agua (250 mL) se añadió 4-metilmorfolina-*N*-óxido (4,75 g, 40,6 mmoles, 1,58 eq), seguido de tetróxido de osmio (3,5 mL, 0,28 mmoles, 0,01 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (300 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 mL), y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma marrón (8,66 g, 24 mmoles, 94%).

LC/MS ($C_{15}H_{24}N_2O_6S$) 361 $[M+H]^+$; RT 1,07 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,95 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,66 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,69 – 3,58 (m, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 3,38 – 3,26 (m, 2H), 2,89 (dd, *J* = 14,9, 8,7 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-(2-hidroxi-3-{[tris(propan-2-il)silil]oxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (8,65 g, 24 mmoles, 1 eq) en diclorometano (100 mL), enfriada en hielo-agua, se añadió imidazol (3,5 g, 51,4 mmoles, 2,14 eq), seguido de cloruro de triisopropilsililo (6 mL, 28 mmoles, 1,17 eq) gota a gota y la mezcla se agitó durante 60 min a 0 ºC, después durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 25% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite incoloro (12,2 g, 23,5 mmoles, 98%).

LC/MS ($C_{24}H_{44}N_2O_6SiS$) 517 $[M+H]^+$; RT 1,69 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,07 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,75 – 3,61 (m, 2H), 3,55 – 3,48 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,98 (dd, *J* = 15,0, 8,3 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 – 0,97 (m, 21H).

<u>Etapa C</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-(2-metoxi-3-{[tris(propan-2-il)silil]oxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1,5 g, 10,1 mmoles, 2,02 eq) a una disolución enfriada del producto de la Etapa B (2,6 g, 5,03 mmoles, 1 eq) y *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (2,2 g, 10,3 mmoles, 2,04 eq) en diclorometano (75 mL) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 60 min, después durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (75 mL) y se lavó sucesivamente con sulfato de cobre(II) acuoso 1M (2 x 75 mL), agua (75 mL) y salmuera (75 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 5% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma incolora (2,54 g, 4,79 mmoles, 95%).

LC/MS ($C_{25}H_{46}N_2O_6SiS$) 531 $[M+H]^+$; RT 1,80 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (dd, *J* = 5,0, 2,6 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,52 – 3,44 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,26 – 3,14 (m, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 – 1,01 (m, 21H).

<u>Etapa D</u>: 5-(2-metoxi-3-{[tris(propan-2-il)silil]oxi}propil)-2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa C (2,54 g, 4,79 mmoles, 1 eq) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (20 mL) se calentó en un tubo sellado a 100 ºC durante 5 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró *in vacuo* y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanco (1,75 g, 4,06 mmoles, 85%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,44 (q, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,52 (dd, *J* = 15,0, 4,1 Hz, 1H), 3,48 – 3,39 (m, 4H), 3,13 (dd, *J* = 15,0, 7,8 Hz, 1H), 2,95 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 – 1,01 (m, 21H).

Preparación 4a: *N*-(6-Cloro-4-metil-piridazin-3-il)-3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-imina

***Etapa A*: *N*-(6-cloro-4-metil-piridazin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-amina**

Un matraz de 2 L de fondo redondo, de una boca, secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* y se dotó con un condensador de reflujo. Se cargó con 34,0 g de *6-cloro-4-metil-piridazin-3-amina* (237 mmoles, 1 eq.), 34 mL de *2-cloro-1,3-benzotiazol* (44,2 g, 260 mmoles, 1,1 eq.), 124 mL de DIPEA (91,8 g, 710 mmoles, 3 eq.) y 137 g de Cs_2CO_3 (710 mmoles, 3 eq.), después se añadió 1 L de DMF y el sistema se purgó con argón. Después de 5 minutos de agitación bajo una atmósfera inerte, se añadieron 2,01 g de $Pd_2(dba)_3$ (5,9 mmoles, 0,025 eq.) y 6,85 g de XantPhos (11,8 mmoles, 0,05 eq.). La mezcla resultante se calentó entonces hasta 75°C y se agitó a esa temperatura durante 4 horas para alcanzar la conversión completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt, después se vertió en 3 L de agua mientras se agitaba intensamente. Después de 30 min, el producto precipitado se retiró por filtración, y después se lavó con agua 2 veces (2×2 L). El producto se secó toda la noche en alto vacío. El producto crudo secado se agitó en 1 L de heptano : Et_2O (3:2) durante 30 min, después se retiró por filtración para proporcionar 64,5 g (98%) del producto deseado como un polvo verde.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,96 (brs, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 2,37 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 130,3, 129,5, 126,6, 122,8, 122,3, 17,2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{12}H_{10}ClN_4S$: 277,0309, encontrado 277,0305.

***Etapa B*: *N*-(6-cloro-4-metil-piridazin-3-il)-3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-imina**

Un matraz de 2 L de fondo redondo, de una boca, secado en horno equipado con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE se cargó con 64,5 g del producto de la *Etapa A* (236 mmoles, 1 eq.), 123 mL de DIPEA (9,16 g, 708 mmoles, 3 eq.), 14,43 g de *N,N-dimetilpiridin-4-amina* (11,81 mmoles, 0,05 eq.) en 1 L de DCM seco se enfriaron hasta 0 °C bajo N_2, y durante una agitación mecánica intensa, se añadieron 46,00 mL de *2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano* (43,32 g, 259 mmoles, 1,1 eq.) a la mezcla gota a gota durante un periodo de tiempo de 5 min. Se agitó a 0 °C durante 30 min cuando la reacción alcanzó la conversión completa. Se añadieron 24,5 mL de agua a la mezcla de reacción, después se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 46,62 g (48%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,85 (dm, 1H), 7,72 (q, 1H), 7,53 (dm, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,39 (d, 3H), 0,90 (m, 2H), -0,12 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d6) δ ppm 159,5, 158,5, 150,0, 138,1, 137,4, 129,5, 127,4, 125,5, 123,8, 123,2, 112,4, 73,0, 66,8, 17,7, 17,1, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{18}H_{24}ClN_4OSSi$: 407,1123, encontrado 407,1120.

<u>Preparación 4b</u>: (2*Z*)-*N*-(6-Cloropiridazin-3-il)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-imina

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3 mL, 16,6 mmoles, 3 eq) a una suspensión del producto de la Preparación 9b (1,45 g, 5,52 mmoles, 1 eq) en diclorometano (75 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (1,2 mL, 6,78 mmoles, 1,23 eq) y 4-dimetilaminopiridina (33,7 mg, 0,28 mmoles, 0,05 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió diclorometano (75 mL) y la mezcla se lavó con agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL). La disolución se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La trituración con metanol (20 mL) proporcionó un sólido que se filtró, se lavó con metanol (2 x 10 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido marrón claro (1,85 g, 4,71 mmoles, 85%).

LC/MS ($C_{17}H_{21}ClN_4OSiS$) 393 $[M+H]^+$; RT 1,56 (LCMS-V-B1).

<u>Preparación 5a</u>: 5-[3-[4-[3-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[4-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-5-(*p*-tolilsulfoniloxi)pentil]-[5-metil-6-[(*Z*)-

[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[terc-butil(difenilsilil]oxi-pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 12 g de la **Preparación 3a** (13 mmoles) y de 6,30 g de la **Preparación 4a** (15,6 mmoles) como el haluro apropiado, se obtuvieron 14 g (83%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,85-7,23 (m, 14H), 7,58 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,90 (t, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,69 (s, 9H), -0,14 (s, 9H), -0,19/-0,23 (s+s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 147,5, 129,1, 119,3, 117,5, 115,4, 73,4, 72,3, 68,4, 66,8, 65,8, 51,8, 46,6, 38,5, 33,8, 31,0, 30,5, 28,5, 27,1, 26,1, 23,0, 22,6, 17,9, 17,8, -1,0, -5,3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{68}H_{93}FN_7O_8S_2Si_3$: 1302,5813, encontrado 1302,5819.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-hidroxi-pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de 100 mL de fondo redondo, de una boca, secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* y se dotó con un condensador de reflujo. Se cargó con 1,40 g del producto de la *Etapa A* (1,1 mmoles, 1 eq.) y 12 mg de ácido canfor sullfónico (0,054 mmoles, 0,05 eq.), 5 mL de DCM y 1 mL de MeOH. La mezcla resultante se agitó toda la noche a rt para alcanzar la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró directamente a *Celite*, después se purificó por cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 700 mg (55%) del producto deseado como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,85-7,14 (m, 14H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,56 (t, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,27 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,13

(m, 2H), 1,73/1,64 (m+m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,90 (t, 2H), 0,86 (s, 9H), -0,13 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 154,9, 147,6, 129,1, 119,4, 117,5, 115,4, 82,4, 73,7, 72,9, 68,4, 66,8, 64,5, 51,9, 46,8, 38,5, 33,8, 31,0, 30,6, 28,5, 27,2, 23,1, 22,5, 17,9, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{62}H_{79}FN_7O_8S_2Si_2$: 1188,4949, encontrado 1188,4938.

<u>Etapa C</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-(p-tolilsulfoniloxi)pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de 100 mL de fondo redondo, de una boca, secado en horno equipado con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE se cargó con 700 mg del producto de la *Etapa B* (0,58 mmoles, 1 eq.) y se disolvieron 907 mg de *cloruro de N,N-dimetil-1-(p-tolilsulfonil)piridin-1-io-4-amina* (2,9 mmoles, 5 eq., *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4620) en 35 mL de DCM y se agitó toda la noche a rt. La reacción alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró directamente en *Celite*, y después se purificó por cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 450 mg (56%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,88-7,23 (m, 14H), 7,58 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 0,86 (s, 9H), -0,13 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 147,5, 145,3, 130,4, 129,1, 128,0, 119,3, 117,4, 115,5, 72,9, 72,6, 70,4, 68,4, 66,8, 51,8, 46,2, 38,6, 33,8, 31,0, 30,1, 28,5, 27,0, 23,1, 22,4, 21,5, 17,8, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{69}H_{85}FN_7O_{10}S_3Si_2$: 1342,5037, encontrado 1342,5039.

<u>Preparación 5b</u>: 2-[[4-[*terc*-Butil(difenil)silil]oxi-5-(*p*-tolilsulfoniloxi)pentil]-[5-metil-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 2-[[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 6,0 g de la **Preparación 3b** (7,1 mmoles, 1 eq.) y de 3,46 g de la **Preparación 4a** (8,51 mmoles, 1,2 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 7,0 g (81%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84-7,25 (m, 4H), 7,60-7,11 (m, 10H), 7,58 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,14 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,69 (s, 9H), -0,13 (s, 9H), -0,19/-0,23 (s+s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d6) δ ppm 135,9-111,3, 127,2-112,0, 128,9, 119,2, 117,6, 115,5, 73,4, 72,9, 68,4, 66,8, 65,9, 51,9, 48,1, 46,6, 44,2, 31,0, 30,9, 27,3, 26,0, 23,1, 22,6, 17,9, 17,8, -1,0, -5,3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{64}H_{87}FN_7O_6S_2Si_3$: 1216,5446, encontrado 1216,5425.

<u>Etapa B</u>: 2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-hidroxi-pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de 100 mL de fondo redondo, de una boca, secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* y se dotó con un condensador de reflujo. Se cargó con 7,0 g del producto de la *Etapa A* (5,75 mmoles, 1 eq.) y 1,60 g de ácido canfor sulfónico (6,90 mmoles, 1,2 eq.) disuelto en 25 mL de DCM y 5 mL de MeOH. La mezcla resultante se agitó toda la noche a rt para alcanzar la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró directamente a *Celite*, y se purificó por cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2%) como eluyentes para proporcionar 3,0 g (47%) del producto deseado como un sólido amarillo.

<u>Etapa C</u>: 2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-(p-tolilsulfoniloxi)pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de 100 mL de fondo redondo, de una boca, secado en horno equipado con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* se cargó con 3,80 g del producto de la *Etapa B* (3,40 mmoles, 1 eq.), 5,40 g de *cloruro de N,N-dimetil-1-(p-tolilsulfonil)piridin-1-io-4-amina* (17,0 mmoles, 5 eq., Tetrahedron Lett. **2016**, 57, 4620) y 20 mL de DCM, después se agitó toda

la noche a rt. La reacción alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró directamente a *Celite*, después se purificó por cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2%) como eluyentes para proporcionar 3,58 g (83%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm (m, 10H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,16 (br., 2H), 3,92 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,47 (br., 2H), 1,47 (br., 2H), 0,91 (t, 2H), 0,87 (s, 9H), -0,13 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d6) δ ppm 130,5, 128,9, 128,0, 127,2, 123,5, 123,2, 119,2, 117,4, 115,5, 112,0, 72,9, 72,6, 70,4, 68,4, 66,8, 51,8, 48,1, 46,1, 44,2, 31,0, 30,1, 27,0, 23,1, 22,4, 21,5, 17,8, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{65}H_{79}FN_7O_8S_3Si_2$: 1256,4669, encontrado 1256,4677.

<u>Preparación 5c</u>: 5-[3-[4-[3-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-hidroxibutil-[5-metil-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 250 mg de la **Preparación 3c** (0,38 mmoles, 1 eq.) y de 250 mg de la **Preparación 4a** (0,38 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 295 mg (75%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83-7,25 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,03 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 147,5, 137,6, 129,1, 127,2-112, 119,3, 117,7, 115,5, 72,8, 68,4, 66,8, 62,5, 51,9, 46,7, 38,3, 33,8, 31,0, 29,8, 28,5, 26,2, 23,8, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0, -4,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{51}H_{73}FN_7O_7S_2Si_2$: 1034,4530, encontrado 1034,4517.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-hidroxibutil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección del grupo protector terc-butil-dimetil-sililo** empezando a partir de 650 mg del producto de la *Etapa A* (0,63 mmoles, 1 eq.) y de 36 mg de *[(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxo-norbornan-1-il]metanosulfónico* (0,16 mmoles, 0,25 eq.), se obtuvieron 178 mg (31%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,32 (brd., 1H), 7,25 (td, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,15 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,45 (q, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,45 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,6, 115,5, 111,9, 72,9, 68,4, 66,7, 60,9, 52,0, 46,8, 38,5, 33,8, 31,0, 29,9, 28,5, 24,1, 23,2, 17,9, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{45}H_{59}FN_7O_7S_2Si$: 920,3665, encontrado 920,3650.

<u>Preparación 5d</u>: 5-[3-[4-[3-(Dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-hidroxibutil-[5-metil-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 2-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 1.800 mg de la **Preparación 3d** (3,11 mmoles, 1 eq.) y de 1.267 mg de la **Preparación 4a** (3,11 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 2035 mg (69%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,82 (dm, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (dm, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,19 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,78 (s, 9H), -0,03 (s, 6H), -0,13 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 128,9, 127,1, 123,4, 123,2, 119,2, 117,5, 115,4, 111,9, 72,8, 68,4, 66,7, 62,5, 51,9, 48,1, 46,5, 44,2, 30,9, 29,7, 26,2, 23,7, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0, -4,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{47}H_{67}FN_7O_5S_2Si_2$: 948,4162, encontrado 948,4161.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-hidroxibutil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección del grupo protector terc-butil-dimetil-sililo** empezando a partir de 7,23 g del producto de la *Etapa A* (7,63 mmoles, 1 eq.) y 2,22 g de *[(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxo-norbornan-1-il]metanosulfónico* (9,54 mmoles, 1,25 eq.), se obtuvieron 5,23 g (82%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,25 (dm, 1H), 7,18 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,46 (t, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,45 (q, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,2, 129,2, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,6, 115,5, 112,0, 72,9, 68,4, 66,8, 60,9, 52,0, 47,8, 46,8, 43,6, 31,0, 29,9, 24,1, 23,1, 17,9, 17,8, -0,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{41}H_{53}FN_7O_5S_2Si$: 834,3297, encontrado 834,3296.

<u>Preparación 5e</u>: 5-[3-[4-[3-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-hidroxipentil-[5-metil-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxipentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 350 mg de la **Preparación 3m** (0,52 mmoles, 1 eq.) y de 210 mg de la **Preparación 4a** (0,52 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 481 mg (88%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,40 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,80 (s, 9H), -0,04 (s, 6H), -0,10 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,2, 147,5, 137,6, 129,0, 127,1, 123,5, 123,1, 119,3, 117,7, 115,7, 111,9, 73,0, 68,6, 66,8, 62,7, 51,8, 47,0, 38,6, 33,8, 32,4, 31,0, 28,5, 27,1, 26,2, 23,1, 23,0, 17,9, 17,8, -1,0, -5,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{52}H_{75}FN_7O_7S_2Si_2$: 1048,4686, encontrado 1048,4692.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-hidroxipentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección del grupo protector terc-butil-dimetil-sililo** empezando a partir de 2,52 g del producto de la *Etapa A* (2,40 mmoles, 1 eq.) y de 0,70 g de *[(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxo-norbornan-1-il]metanosulfónico* (3,00 mmoles, 1,25 eq.), se obtuvieron 1,19 g (53%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,12 (qn, 2H), 1,69 (qn, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,40 (qn, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,6, 115,5, 112,0, 72,9, 68,4, 66,7, 61,0, 52,0, 47,0, 38,5, 33,9, 32,5, 31,0, 28,5, 27,1, 23,2, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+Na]^+$ calcd para $C_{46}H_{60}FN_7NaO_7S_2Si$: 956,3641, encontrado 956,3646.

<u>Preparación 5f</u>: 5-[3-[4-[3-(Dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-hidroxipentil-[5-metil-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxipentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 3,68 g de la **Preparación 3t** (6,22 mmoles, 1 eq.) y de 3,29 g de la **Preparación 4a** (8,08 mmoles, 1,3 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 3,92 g (65%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (dm, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,14 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,06 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{48}H_{69}FN_7O_5S_2Si_2$:962,4319, encontrado 962,4301.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-hidroxipentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección del grupo protector terc-butil-dimetil-**

sililo empezando a partir de 3,91 g del producto de la *Etapa A* (4,06 mmoles, 1 eq.) y de 1,18 g de *[(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxo-norbornan-1-il]metanosulfónico* (5,08 mmoles, 1,25 eq.), se obtuvieron 2,61 g (76%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,0, 127,2, 123,5, 123,2, 119,2, 117,6, 115,5, 111,9, 72,9, 68,4, 66,7, 61,0, 52,0, 48,1, 47,0, 44,2, 32,5, 31,0, 27,1, 23,1, 23,1, 17,8, 17,8, -0,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{42}H_{56}FN_7O_5S_2Si$: 424,6764, encontrado 424,6755.

<u>Preparación 5g</u>: 5-(3-Yodopropil)-2-[metil-[5-metil-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 5-(3-cloropropil)-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 3,15 g de la **Preparación 3e** (12 mmoles, 1,2 eq.) y de 4,07 g de la **Preparación 4a** (10 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 2,6 g (41%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,43 (tm, 1H), 7,25 (tm, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,30 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,10 (quin, 2H), 1,31 (t, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,6, 157,4, 156,8, 155,1, 151,7, 140,5, 137,6, 137,1, 135,3, 125,6, 123,5, 123,2, 123,1, 117,6, 111,9, 72,9, 66,7, 60,7, 45,3, 35,4, 34,4, 24,3, 18,0, 17,8, 14,7, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{28}H_{38}ClN_6O_3S_2Si$: 633,1899, encontrado 633,1891.

<u>Etapa B</u>: 5-(3-yodopropil)-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

Un matraz de 100 mL de fondo redondo, de una boca se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* y se dotó con un condensador de reflujo. Se cargó con 2,6 g del producto de la *Etapa A* (4,10 mmoles, 1 eq.), 1,23 g de NaI (8,2 mmoles, 2 eq.) y 20 mL de

acetona seca. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó a esa temperatura durante 3 días, cuando la reacción alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con la adición de agua, después el producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y después se secó en alto vacío para obtener 2,5 g (84%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (quint., 2H), 1,33 (t, 3H), 0,91 (t, 2H), -0,12 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,6, 157,3, 156,7, 155,1, 151,6, 140,2, 137,6, 137,1, 135,2, 127,1, 125,4, 123,4, 123,2, 117,5, 111,9, 72,8, 66,7, 60,7, 35,2, 35,2, 27,6, 17,8, 17,8, 14,8, 7,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{28}H_{38}I\,N_6O_3S_2Si$: 725,1255, encontrado 725,1248.

<u>Preparación 5h</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-Butoxicarbonil-[2-(dimetilamino)etil]amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: N-[2-(dimetilamino)etil]-N-prop-2-inil-carbamato de terc-butilo

Se mezclaron 365 mg de *N',N'-dimetil-N-prop-2-inil-etano-1,2-diamina* (1,83 mmoles, 1 eq.) y 22 mg de *N,N-dimetilpiridin-4-amina* (0,18 mmoles, 0,1 eq.) en diclorometano (2,2 mL/mmol), después se añadieron 600 mg de *carbonato de terc-butoxicarbonil terc-butilo* (2,75 mmoles, 1,5 eq.) en una parte a r.t y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después del tiempo de reacción, se añadieron aprox. 10 mL de DCM y aprox. 10 mL de $NaHCO_3$ cc., se separó y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se obtuvo un aceite amarillento como un producto crudo: 332 mg (77%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,02 (s, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,18 (t, 1H), 2,37 (t, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,40 (s, 9H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 149,3, 106,7, 79,2, 57,0, 45,3, 43,7, 38,6, 28,0.

<u>Etapa B</u>: (2-fluoro-4-yodo-fenoxi)-triisopropil-silano

Un matraz de 100 mL de fondo redondo, de una boca, secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE. Se cargó con 2,38 g de *2-fluoro-4-yodo-fenol* (10,00 mmoles), 1,98 g de K_2CO_3 (20,00 mmoles, 2 eq.) y acetonitrilo (4 mL/mmol). A la mezcla resultante, se añadieron gota a gota 2,31 g de *cloro(triisopropil)silano* (12,00 mmoles, 1,2 eq.) con una agitación intensa a rt. La mezcla resultante se agitó a rt durante 30 min, mientras

la reacción alcanzaba la conversión completa. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de *Celite*, después se concentró en *Celite* y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 3,70 g (94%) del producto deseado (94%) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,60 (dd, 1H), 7,40 (dm, 1H), 6,82 (dd, 1H), 1,24 (sp, 3H), 1,04 (d, 18H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153,9, 143,8, 134,2, 125,5, 124,1, 83,6, 18,0, 12,5; HRMS-EI (m/z): $[M]^+$ calcd para $C_{15}H_{24}FIOSi$: 394,0625, encontrado 394,0616.

<u>Etapa C</u>: N-[2-(dimetilamino)etil]-N-[3-(3-fluoro-4-triisopropilsililoxi-fenil)prop-2-inil]carbamato de terc-butilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir de 99 mg del producto de la *Etapa B* (0,25 mmoles, 1 eq.) y de 73 mg del producto de la *Etapa A* para proporcionar 90 mg (75%) del producto deseado como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,09 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,40-4,15 (br., 2H), 3,46 (brt., 2H), 2,50 (t, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,25 (m, 3H), 1,07 (d, 18H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 128,1, 121,6, 119,7, 57,5, 45,7, 44,2, 37,8, 36,8, 28,4, 17,7, 12,7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{27}H_{46}FN_2O_3Si$: 493,3256, encontrado 493,3264.

<u>Etapa D</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil-[2-(dimetilamino)etil]amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación de Fenoles Protegidos con Sililo** empezando a partir de 147 mg de la **Preparación 5g**, *Etapa B* (0,20 mmoles, 1 eq.) y de 100 mg del producto de la *Etapa C* (0,20 mmoles, 1 eq.) para proporcionar 164 mg (87%) del producto deseado como un sólido marrón.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,30 (br, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,22 (br, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (br, 6H), 2,12 (quin, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,28 (t, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,10 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 171,0, 157,6, 156,7, 155,3, 154,7, 151,7, 151,5, 147,6, 141,2, 137,6, 137,1, 135,3, 129,0, 127,2, 125,4, 123,5, 123,1, 119,2, 117,8, 115,5, 114,7, 111,9, 85,6, 82,1, 79,9, 72,8, 68,7, 66,7, 60,3, 57,0, 45,8, 44,0, 36,9, 35,2, 31,2, 28,5, 23,3, 17,8, 17,5, 14,7, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{46}H_{62}FN_8O_6S_2Si$: 933,3982, encontrado 933,3977.

<u>Preparación 5i</u>: 5-[3-[4-[3-(*terc*-Butoxicarbonilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxibutil-[5-metil-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 780 mg de la **Preparación 3g** (1,20 mmoles, 1 eq.) y de 489 mg de la **Preparación 4a** (1,20 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 570 mg (47%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,93 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,03 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,2, 147,4, 137,6, 129,0, 127,2, 123,4, 123,2, 119,2, 117,6, 115,4, 111,9, 80,8, 72,8, 68,4, 66,7, 62,5, 51,9, 46,5, 31,1, 30,5, 29,7, 28,7, 26,1, 23,8, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0, -4,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{50}H_{71}FN_7O_7S_2Si_2$: 1020,4373, encontrado 1020,4373.

<u>Preparación 5j</u>: 5-(3-{2-Fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-2-[metil(5-metil-6-{[(2*Z*)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 5-{3-[4-(3-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}prop-1-in-1-il)-2-fluorofenoxi]propil}-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Al producto de la Preparación 5g (1,75 g, 2,41 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (50 mL) se añadió el producto de la Preparación 6a (877 mg, 3,14 mmoles, 1,3 eq) en dimetilformamida (10 mL) y carbonato de cesio (2,36 g, 7,24 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante 16 h. La reacción se concentró *in vacuo*, después se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite amarillo (1,75 g, 2 mmoles, 83%).

LC/MS ($C_{43}H_{54}FN_7O_6SiS_2$) 876 $[M+H]^+$; RT 1,46 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,83 (dd, 1H), 7,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 3H), 5,86 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 3,26 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,30 (t, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

***Etapa B*: 5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Se añadió ácido trifluoroacético (20 mL) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (1,5 g, 1,71 mmoles, 1 eq) en diclorometano (60 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se diluyó con diclorometano, se enfrió hasta 0 ºC y se basificó por la adición de hidróxido de sodio acuoso 2N. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma amarilla (329 mg, 0,42 mmoles, 25%).

LC/MS ($C_{38}H_{46}FN_7O_4SiS_2$) 776 $[M+H]^+$; RT 2,58 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (dd, 1H), 7,67 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,33 - 3,22 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Preparación 5k: 2-[Metil(5-metil-6-{[(2*Z*)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

***Etapa A*: bromo({1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il})cinc**

A un matraz de Schlenk de 50 mL equipado con una barra de agitación magnética se añadió cinc (1,96 g, 30 mmoles, 1,5 eq) y cloruro de litio (1,27 g, 30 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se calentó con una pistola de calor en alto vacío (< 1 mbar) durante 10 min con agitación suave.

Mientras estaba todavía en alto vacío, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y después se cambió a la línea de Schlenk y se volvió a llenar con nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano (15 mL) seguido de 1,2-dibromoetano (0,06 mL, 0,75 mmoles, 0,04 eq) y la mezcla se calentó hasta 60 ºC durante 10 min. La reacción se retiró entonces del calor y se añadió trimetilclorosilano (0,02 mL, 0,15 mmoles, 0,01 eq), seguido de yodo (0,5M en tetrahidrofurano; 0,15 mL, 0,175 mmoles, 0,05 eq). La mezcla se calentó después a 60 ºC durante 10 min antes de enfriarla hasta < 35 ºC. Se añadió una disolución de 4-bromopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,28 g, 20 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) durante 3 min y la mezcla se agitó después a 50 ºC durante 6 h, después a temperatura ambiente toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después la canulación a través de un filtro (lana de algodón/ celite / lana de algodón) en ligero vacío en un tubo de Schlenk de 25 mL seco rindió el producto deseado como una disolución 0,5M (como se determina por titulación con una disolución 0,5M de yodo) que se usó sin más caracterización.

<u>Etapa B</u>: 4-[4-(etoxicarbonil)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A un matraz secado en horno, se añadió el producto de la Preparación 11b (500 mg, 0,79 mmoles, 1 eq) y Yoduro de Cobre(I) (300 mg, 1,57 mmoles, 2 eq) y la mezcla se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3). Se añadió dimetilacetamida (15 mL), lo que dio lugar a una suspensión marrón que se dejó con agitación durante 5 mins. Se añadió el producto de la Etapa A (0,5M en tetrahidrofurano; 9,44 mL, 4,72 mmoles, 6 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se paró por la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (25 mL), después se diluyó más con 1:1 agua / cloruro de amonio acuoso saturado (150 mL). Los orgánicos se extrajeron con diclorometano (x3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma amarilla clara (429 mg, 0,58 mmoles, 74%).

LC/MS ($C_{35}H_{49}N_7O_5SiS_2$) 740 $[M+H]^+$; RT 1,40 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (dt, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 2H), 7,31 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 7,7, 5,8, 2,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,90 (ddd, J = 12,1, 8,5, 3,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 – 3,69 (m, 2H), 2,85 (s, 2H),

2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,04 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,71 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,47 (s, 0H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 – 0,93 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

<u>Etapa C</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,71 mmoles, 49,7 eq) a una disolución enfriada del producto de la Etapa B (100 mg, 0,14 mmoles, 1 eq) en diclorometano (6 mL) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1,5 h. La reacción se paró por la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con diclorometano, y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio blanquecino (59 mg, 0,09 mmoles, 68%).

LC/MS ($C_{30}H_{41}N_7O_3SiS_2$) 640 $[M+H]^+$; RT 1,23 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 8,3, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,90 – 3,61 (m, 6H), 3,12 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,68 (td, J = 12,5, 2,3 Hz, 3H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,71 – 1,54 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Preparación 5l</u>: 5-(Azetidin-3-il)-2-[metil(5-metil-6-{[(2*Z*)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 5-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 4a (401 mg, 0,98 mmoles, 2 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió el producto de la Preparación 3zb (168 mg, 0,49 mmoles, 1 eq), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,24 mL, 1,48 mmoles, 3 eq), carbonato de cesio (481 mg, 1,48 mmoles, 3 eq) y Xantphos (56,9 mg, 0,1 mmoles, 0,2 eq) y la mezcla se purgó con nitrógeno (10 min). Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (45,1 mg, 0,05 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 120 ºC durante 2 h bajo irradiación de microondas. La reacción se diluyó con diclorometano, después se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio),

y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido marrón (99 mg, 0,14 mmoles, 28%).

LC/MS ($C_{33}H_{45}N_7O_5SiS_2$) 712 $[M+H]^+$; RT 1,52 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 – 7,81 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,59 (tt, J = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99 – 0,83 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-(azetidin-3-il)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (78 mg, 0,11 mmoles, 1 eq) en diclorometano (6 mL), enfriada en un baño de hielo, se añadió lentamente ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,71 mmoles, 61,2 eq) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 5 h. La reacción se paró por la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado, después se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (29,6 mg, 0,05 mmoles, 44%).

LC/MS ($C_{28}H_{37}N_7O_3SiS_2$) 612 $[M+H]^+$; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,76 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Preparación 5m</u>: 5-[(1*E*)-3-Hidroxi-2-metilprop-1-en-1-il]-2-[metil(5-metil-6-{[(2*Z*)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: terc-butildimetil(prop-2-in-1-iloxi)silano

A una disolución enfriada de alcohol propargílico (5,21 mL, 89,2 mmoles, 1 eq) en diclorometano (250 mL) se añadió imidazol (8,84 mL, 134 mmoles, 1,5 eq) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (20,2 g, 134 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 90 min. La reacción se repartió entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso saturado, se separó (separador de fases PTFE), y la fase orgánica se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 220 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 10% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (4,07 g, 23,9 mmoles, 27%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,28 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

<u>Etapa B</u>: terc-butildimetil{[(2E)-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-il]oxi}silano

A un matraz secado en horno se añadió cloruro de cobre(I) (237 mg, 2,39 mmoles, 0,1 eq), Xantphos (1,38 g, 2,39 mmoles, 0,1 eq), bis(pinacolato)diboro (6,67 g, 26,3 mmoles, 1,1 eq) y tetrahidrofurano (17 mL) y la mezcla se purgó con nitrógeno (10 min). Se añadió una disolución de 2-metilpropan-2-olato de sodio (2,53 g, 26,3 mmoles, 1,1 eq) en tetrahidrofurano (14 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió una disolución del producto de la Etapa A (4,07 g, 23,9 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (14 mL) seguido de yoduro de metilo (5,95 mL, 95,6 mmoles, 4 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 5% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (616 mg, 1,97 mmoles, 8%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,34 – 5,30 (m, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,23 - 1,16 (m, 12H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

<u>Etapa C</u>: 5-[(1E)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-metilprop-1-en-1-il]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 11e (224 mg, 0,33 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (7,5 mL) se añadió el producto de la Etapa B (123 mg, 0,39 mmoles, 1,2 eq), seguido de agua (2,5 mL) y carbonato de potasio (136 mg, 0,98 mmoles, 3 eq). La mezcla se

purgó con nitrógeno (10 min) antes de añadir [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (24 mg, 0,03 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (192 mg, 0,26 mmoles, 79%).

LC/MS ($C_{35}H_{52}N_6O_4Si_2S_2$) 741 $[M+H]^+$; RT 1,58 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 4,28 (q, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,30 (t, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,91 – 0,83 (m, 2H), 0,11 (s, 6H), -0,12 (s, 9H).

<u>Etapa D</u>: 5-[(1E)-3-hidroxi-2-metilprop-1-en-1-il]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa C (192 mg, 0,26 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 0,39 mL, 0,39 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (160 mg, 0,26 mmoles, 99%).

LC/MS ($C_{29}H_{38}N_6O_4SiS_2$) 627 $[M+H]^+$; RT 2,71 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 5,12 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,09 – 3,98 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 2,46 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 - 0,89 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

<u>Preparación 6a</u>: *N*-[3-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)prop-2-inil]-*N*-metil-carbamato de *terc*-butilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir de 10,00 g de 2-fluoro-4-yodo-fenol (42,0 mmoles, 1 eq.) como el fenol apropiado y de 10,67 g de N-metil-N-prop-2-inil-carbamato de terc-butilo (63,1 mmoles, 1,5 eq.) como reactante alquino, se obtuvieron 10,8 g (92%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,32 (s, 1 H), 7,22 (brd, 1H), 7,08 (dm, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 150,8, 146,4, 129,0, 119,6, 118,4, 113,2, 84,4, 82,7, 38,5, 33,8, 28,5; HRMS-ESI (m/z): $[M-C_4H_8+H]^+$ calcd para $C_{11}H_{11}FNO_3$: 224,0717, encontrado 224,0720.

<u>Preparación 6b</u>: 4-[3-(Dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenol

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir de 10,00 g de 2-fluoro-4-yodo-fenol (42,0 mmoles, 1 eq.) como el fenol apropiado y de 5,24 g de N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (63 mmoles, 1,5 eq.) como reactante alquino, se obtuvieron 7,30 g (90%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,20 (dd, 1H), 7,07 (dm, 1H), 6,91 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,21 (m, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 150,9, 146,2, 128,9, 119,5, 118,4, 113,6, 84,5, 84,2, 48,2, 44,3; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{11}H_{13}FNO$: 194,0976, encontrado 194,0981.

<u>Preparación 6c</u>: 2-Fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenol

<u>Etapa A</u>: 3-(3-fluoro-4-triisopropilsililoxi-fenil)prop-2-in-1-ol

Un matraz de 500 mL de fondo redondo, de una boca, secado en horno equipado con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* se cargó con 4,76 g de *2-fluoro-4-yodo-fenol* (20 mmoles, 1 eq.) y 3,96 g de K_2CO_3 (40 mmoles, 2 eq.), después se añadieron 100 mL de MeCN seco. A la mezcla resultante, se añadieron gota a gota 5,13 mL de *TIPSCl* (4,62 g, 24 mmoles, 1,2 eq.) con agitación intensa a rt. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, mientras la reacción alcanzaba la conversión completa. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de *Celite* para retirar las partículas sólidas, después se añadieron al filtrado 2,33 mL de *prop-2-in-1-ol* (2,24 g, 40 mmoles, 2 eq.) y 20 mL de DIPA y se puso bajo una atmósfera de nitrógeno a través de una entrada de gas. Después de la adición de 702 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1 mmol, 0,05 eq.) y 190 mg de CuI (1 mmol, 0,05 eq.), la mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, mientras la reacción alcanzaba la conversión completa. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 5,2 g (81%) del producto deseado como un aceite marrón.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,26 (dd, 1H), 7,14 (dm, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,27 (d, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,03 (d, 18H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153,3, 144,1, 128,8, 122,3, 119,6, 116,5, 89,8, 82,8, 49,8, 17,9, 12,5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{18}H_{28}FO_2Si$: 323,1837, encontrado 323,1832.

<u>Etapa B</u>: [2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]-triisopropil-silano

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con yodo generado in situ** empezando a partir de 322 mg del producto de la *Etapa A* (1 mmol, 1 eq.) como el alcohol apropiado y de 355 mg de pirrolidina (5 mmoles, 5 eq.), se obtuvieron 130 mg (34%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,29 (dd, 1H), 7,14 (dm, 1H), 6,97 (t, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,25 (m, 3H), 1,05 (d, 18H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153,2, 144,0, 129,0, 122,3, 119,8, 116,6, 86,2, 83,2, 52,3, 43,3, 23,8, 18,0, 12,5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{22}H_{35}FNOSi$: 376,2466, encontrado 376,2456.

<u>Etapa C</u>: 2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenol

Un vial de 4 mL secado en horno equipado con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* se cargó con 83 mg del producto de la *Etapa B* (0,221 mmoles, 1 eq.) y 1,1 mL de THF seco, después se añadieron gota a gota 265 uL deTBAF (1 M en THF, 225,9 mg, 0,2652 mmoles, 1,2 eq.) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt durante 15 min, cuando la reacción alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción se paró con la adición de 200 uL de NH_4Cl cc., después se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2%) como eluyentes para proporcionar 43 mg (88%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,30 (brs, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,04 (dm, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,70 (m, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 151,1, 146,8, 128,9, 119,4, 118,5, 113,1, 84,8, 83,8, 52,3, 43,4, 23,8; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{13}H_{15}FNO$: 220,1132, encontrado 220,1129.

Preparación 6d: **2-Fluoro-4-[3-(1-piperidil)prop-1-inil]fenol**

Etapa A: [2-fluoro-4-[3-(1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]-triisopropil-silano

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con yodo generado in situ** empezando a partir de 322 mg de la **Preparación 6c**, *Etapa A* (1 mmol, 1 eq.) como el alcohol apropiado y de 425 mg de piperidina (5 mmoles, 5 eq.), se obtuvieron 250 mg (64%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,3 (dd, 1H), 7,15 (dm, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,46 (br., 4H), 1,51 (m, 4H), 1,37 (br., 2H), 1,26 (m, 3H), 1,05 (d, 18H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153,2, 144,0, 129,0, 122,3, 119,8, 116,6, 85,9, 83,8, 53,1, 48,0, 25,9, 24,0, 18,0, 12,5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{23}H_{37}FNOSi$: 390,2622, encontrado 390,2608.

Etapa B: 2-Fluoro-4-[3-(1-piperidil)prop-1-inil]fenol

Un vial de 4 mL secado en horno equipado con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* se cargó con 272 mg del producto de la *Etapa A* (0,69 mmoles, 1 eq.) disueltos en 3,5 mL de THF seco y después se añadieron gota a gota 698 uL de TBAF (1 M en THF, 0,69 mmoles, 1 eq.) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt durante 15 min, cuando la reacción alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción se paró con la adición de 200 uL de NH_4Cl cc., después se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2%) como eluyentes para proporcionar 143 mg (87%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,27 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,07 (dm, 1H), 6,90 (t, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,44 (br, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,37 (br, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 150,9, 146,1, 128,9, 119,5, 118,4, 113,7, 84,7, 84,2, 53,1, 48,0, 25,9, 24,1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{14}H_{17}FNO$: 234,1289, encontrado 234,1292.

Preparación 6e: **2-Fluoro-4-(3-morfolinoprop-1-inil)fenol**

Etapa A: [2-fluoro-4-(3-morfolinoprop-1-inil)fenoxi]-triisopropil-silano

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con yodo generado in situ** empezando a partir de 322 mg de la **Preparación 6c**, *Etapa A* (1 mmol, 1 eq.) como el alcohol apropiado y de 435 mg de morfolina (5 mmoles, 5 eq.), se obtuvieron 160 mg (41%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,32 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,6 (t, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,49 (t, 4H), 1,25 (m, 3H), 1,05 (d, 18H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153,3, 144,1, 129,0, 122,3, 119,8, 116,4, 85,3, 84,1, 66,6, 52,3, 47,5, 18,0, 12,5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{22}H_{35}FNO_2Si$: 392,2415, encontrado 392,2408.

***Etapa B*: 2-fluoro-4-(3-morfolinoprop-1-inil)fenol**

Un vial de 4 mL secado en horno equipado con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* se cargó con 220 mg del producto de la *Etapa A* (0,56 mmoles, 1 eq.) disueltos en 3,0 mL de THF seco, después se añadieron gota a gota 525 uL de TBAF (1 M en THF, 0,52 mmoles, 1 eq.) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt durante 15 min, cuando la reacción alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción se paró con la adición de 200 uL de NH_4Cl cc., después se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2%) como eluyentes para proporcionar 120 mg (91%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,28 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,08 (dm, 1H), 6,91 (dd, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,48 (m, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 150,8, 146,2, 128,9, 119,5, 118,4, 113,6, 84,6, 84,1, 66,5, 52,2, 47,5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{13}H_{15}FNO_2$: 236,1081, encontrado 236,1082.

Preparación 6f: 4-[3-(Dimetilamino)but-1-inil]-2-fluoro-fenol

***Etapa A*: 4-(3-fluoro-4-triisopropilsililoxi-fenil)but-3-in-2-ol**

Un matraz de 500 mL de fondo redondo, de una boca, secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE*. Se cargó con 4,76 g de *2-fluoro-4-yodo-fenol* (20 mmoles, 1 eq.) y 3,96 g de K_2CO_3 (40 mmoles, 2 eq.), después se añadieron 100 mL de MeCN seco. A la mezcla resultante se añadieron gota a gota 5,13 mL de *TIPSCl* (4,62 g, 24 mmoles, 1,2 eq.) con agitación intensa a rt. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, mientras la reacción alcanzaba la conversión completa. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de *Celite* para retirar las partículas sólidas, después se añadieron al filtrado 3,10 mL de *but-3-in-2-ol* (2,81 g, 40 mmoles, 2 eq.) y 20 mL de *DIPA* y se puso bajo una atmósfera de nitrógeno a través de una entrada de gas. Después de la adición de 702 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1 mmol, 0,05 eq.) y 190 mg de CuI (1 mmol, 0,05 eq.), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, mientras la reacción alcanzaba la conversión completa. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron bajo

presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 6,2 g (92%) del producto deseado como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,26 (dd, 1H), 7,12 (dm, 1H), 6,98 (t, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 1,36 (d, 3H), 1,24 (sp, 1H), 1,05 (d, 18H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 153,2, 144,1, 128,8, 122,3, 119,6, 116,5, 93,4, 81,4, 57,1, 25,0, 18,0, 12,5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{19}H_{30}FO_2Si$: 337,1994, encontrado 337,1994.

<u>Etapa B</u>: 4-(3-fluoro-4-triisopropilsililoxi-fenil)-N,N-dimetil-but-3-in-2-amina

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con yodo generado in situ** empezando a partir de 644 mg del producto de la *Etapa A* (2 mmoles, 1 eq.) como el alcohol apropiado y de 5 mL de *N*-metilmetanamina (10 mmoles, 5 eq., disolución 2 M en MeOH), se obtuvieron 360 mg (50%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,28 (dd, 1H), 7,14 (dm, 1H), 6,97 (t, 1H), 3,67 (q, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,27 (d, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,05 (d, 18H); ^{13}C RMN (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 153,1, 144,0, 129,0, 122,3, 119,8, 116,6, 88,2, 84,1, 52,3, 41,3, 20,1, 18,0, 12,5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{21}H_{35}FNOSi$: 364,2466, encontrado 364,2470.

<u>Etapa C</u>: 4-[3-(dimetilamino)but-1-inil]-2-fluoro-fenol

Un vial de 4 mL secado en horno equipado con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* se cargó con 200 mg del producto de la *Etapa B* (0,55 mmoles, 1 eq.) disueltos en 3,0 mL de THF seco, y después se añadieron gota a gota 660 uL de TBAF (1 M en THF, 0,66 mmoles, 1,1 eq.) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt durante 15 min, cuando la reacción alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción se paró con la adición de 200 uL de NH_4Cl cc., después se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2%) como eluyentes para proporcionar 80 mg (70%) del producto deseado.

<u>Preparación 6g y 6h</u>: 2-Fluoro-4-(3-morfolinobut-1-inil)fenol (enantiómeros 1 y 2)

<u>Etapa A</u>: [2-fluoro-4-(3-morfolinobut-1-inil)fenoxi]-triisopropil-silano

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con yodo generado in situ** empezando a partir de 644 mg de la **Preparación 6f**, *Etapa A* (2 mmoles, 1 eq.) como el alcohol apropiado

y de 5 mL de morfolina (10 mmoles, 5 eq., disolución 2 M en MeOH), se obtuvieron 370 mg (45%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,29 (dd, 1H), 7,15 (dm, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,69 (q, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,6/2,45 (m+m, 4H), 1,30 (d, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,05 (d, 18H); ^{13}C RMN (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 153,2, 144,0, 129,0, 122,3, 119,8, 116,5, 88,5, 84,1, 66,7, 52,1, 49,5, 19,3, 18,0, 12,5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{23}H_{37}FNO_2Si$: 406,2572, encontrado 406,2579.

Etapa B*: *2-fluoro-4-(3-morfolinobut-1-inil)fenol

Un vial de 4 mL secado en horno equipado con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* se cargó con 370 mg del producto de la *Etapa A* (0,90 mmoles, 1 eq.) disueltos en 3,0 mL de THF seco, y después se añadieron gota a gota 990 uL de TBAF (1 M en THF, 0,99 mmoles, 1,1 eq.) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt durante 15 min, cuando la reacción alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción se paró con la adición de 200 uL de NH_4Cl cc., después se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2%) como eluyentes para proporcionar 150 mg (60%) del producto deseado.

Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral. *Columna:* AD-H, *Eluyentes:* heptano /EtOH + DEA al 0,1%; el enantiómero que eluyó antes se recogió como la **Preparación 6g** con 99,8% de ee y el enantiómero que eluyó más tarde se recogió como la **Preparación 6h** con 99,4% de ee.

Preparación 6i: 4-[1-[(Dimetilamino)metil]-3-biciclo[*1.1.1*]pentanil]fenol

Etapa A*: *1-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-biciclo[1.1.1]pentano-3-carboxamida

Se mezclaron 300 mg de *ácido 1-(4-metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-3-carboxílico* (1,38 mmoles, 1 eq.) y 278 mg de *N,N-dietiletanamina* (2,75 mmoles, 2 eq.) en EtOAc (3 mL/mmol), después se añadieron 1.312 mg de *2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2λ^{5},4λ^{5},6λ^{5}-trioxatrifosfinano* (al 50% en peso en EtOAc, 2,06 mmoles, 1,5 eq.) en una parte, después se agitó a rt durante 40 min. Después del tiempo de reacción, se añadieron 1,03 mL de *N-metilmetanamina* (2 M en MeOH, 2,06 mmoles, 1,5 eq.) y se agitó a rt hasta que se observó la conversión completa (30 min). La mezcla de reacción se diluyó con DCM, después se lavó con $NaHCO_3$ cc., después la fase orgánica se lavó con NaCl cc., se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró, se secó *in vacuo* para proporcionar 346 mg (cuant.) del producto

deseado como un sólido de color melocotón.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,14 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,26 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 168,9, 158,6, 132,5, 127,6, 114,1, 55,5, 54,2, 42,0, 39,0, 37,4, 35,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{15}H_{20}NO_2$: 246,1488, encontrado 246,1495.

<u>Etapa B</u>: 1-[3-(4-metoxifenil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-N,N-dimetil-metanamina

Se disolvieron 289 mg del producto de la *Etapa A* (1,18 mmoles, 1 eq.) en THF (5 mL/mmol), después se añadieron 2,36 mL de $LiAlH_4$ (1 M en THF, 2,36 mmoles, 2 eq.) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, después se agitó hasta que se alcanzó la conversión completa (aprox. 1 h). La mezcla se enfrió hasta 0°C, después se paró con NH_4Cl cc. Después de parar, se añadieron ~5 mL de agua y ~10 mL de EtOAc y se agitó bien. Se añadió HCl 2 M y la fase de agua (ácida) se separó, después la fase orgánica se extrajo con más HCl 2 M. Las fases de agua combinadas se hicieron básicas con NaOH 2 M y se extrajeron con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, se secaron in vacuo. Se obtuvieron 219 mg (80%) del producto deseado como un aceite viscoso.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,10 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,89 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 158,4, 133,4, 127,4, 114, 60,8, 55,5, 52,9, 46,6, 41,9, 38,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{15}H_{22}NO$: 232,1696, encontrado 232,1700.

<u>Etapa C</u>: 4-[1-[(dimetilamino)metil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]fenol

Se disolvieron 50 mg del producto de la *Etapa B* (0,22 mmoles, 1 eq.) en DCM (5 mL/mmol), después se añadieron 0,65 mL de BBr_3 (1 M en DCM, 0,65 mmoles, 3 eq.) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, después se agitó durante 30 min a 0 °C y a rt hasta que se alcanzó la conversión completa (aprox. 45 min). Se añadió DCM, después se vertió en disolución de $NaHCO_3$, se agitó unos pocos minutos, después se hizo neutra con NH_4Cl cc. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró, se secó in vacuo. Se obtuvieron 47 mg (cuant.) del producto deseado crudo como un aceite viscoso.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,07 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 5,18 (br. s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,17/3,16 (s+s, 6H), 2,23 (s, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 155,0, 131,3, 127,3, 115,4, 59,6, 54,7, 53,4, 46,0, 44,1; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{14}H_{20}NO$: 218,2, encontrado 218,2.

Preparación 6j: ***N,N*-Dimetil-3-(4-triisopropilsililoxifenil)prop-2-in-1-amina**

Se mezclaron 500 mg de *4-yodofenol* (2,27 mmoles, 1 eq.) y 628 mg de K_2CO_3 (4,55 mmoles, 2 eq.) en acetonitrilo (5 mL/mmol), después se añadieron 526 mg de *cloro(triisopropil)silano* (2,73 mmoles, 1,2 eq.) a rt y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, después se añadieron 236 mg de *N,N-dimetilprop-2-in-1-amina* (2,84 mmoles, 1,25 eq.), 50 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,11 mmoles, 0,05 eq.), 22 mg de CuI (0,11 mmoles, 0,05 eq.) y 2,27 mL de *N-isopropilpropan-2-amina* (1 mL/mmol), después se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a *Celite* y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 449 mg (60%) del producto deseado como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,32 (dm, 2H), 6,84 (dm, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,24 (m, 3H), 1,06 (d, 18H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) 156, 133,5, 120,3, 116, 85,1/84,5, 44,3, 18,3, 12,4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{20}H_{34}NOSi$: 332,2404, encontrado 332,2405.

Preparación 6k: **2-Fluoro-4-{3-[(4-metoxifenil)metoxi]prop-1-in-1-il}fenol**

Etapa A*: *acetato de 4-bromo-2-fluorofenilo

A una disolución de 4-bromo-2-fluorofenol (2,29 mL, 20,9 mmoles, 1 eq) en diclorometano (60 mL) se añadió 4-(dimetilamino)piridina (5,12 g, 41,9 mmoles, 2 eq) y anhídrido acético (4,94 mL, 52,4 mmoles, 2,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró, después se repartió entre diclorometano y agua, se lavó con salmuera, se separó (separador de fases) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 10% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (5,1 g, 21,9 mmoles, > 100%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,75 (dd, *J* = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (ddd, *J* = 8,6, 2,3, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).

Etapa B*: *1-metoxi-4-[(prop-2-in-1-iloxi)metil]benceno

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (dispersión al 60%; 856 mg, 21,4 mmoles, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (25 mL), enfriada hasta 0 °C, se añadió una disolución de alcohol

propargílico (1,04 mL, 17,8 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 mL), seguido de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (3,09 mL, 21,4 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 10% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (2,44 g, 13,9 mmoles, 78%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,31 – 7,18 (m, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H).

***Etapa C*: acetato de 2-fluoro-4-{3-[(4-metoxifenil)metoxi]prop-1-in-1-il}fenilo**

A un tubo de presión secado en horno, se añadió el producto de la Etapa A (1,68 g, 7,23 mmoles, 1 eq), trietilamina (18 mL), el producto de la Etapa B (1,91 g, 10,8 mmoles, 1,5 eq), yoduro de cobre (I) (275 mg, 1,45 mmoles, 0,2 eq) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (835 mg, 0,72 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se purgó con nitrógeno (10 mins) antes de sellarla y calentarla a 90 ºC durante 4 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre diclorometano y salmuera, y la fase orgánica se separó y se secó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 30% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido naranja (2,11 g, 6,43 mmoles, 89%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,55 (dd, *J* = 11,1, 1,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,28 (m, 4H), 6,96 – 6,91 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

***Etapa D*: 2-fluoro-4-{3-[(4-metoxifenil)metoxi]prop-1-in-1-il}fenol**

A una disolución del producto de la Etapa C (200 mg, 0,61 mmoles, 1 eq) en metanol (15 mL) se añadió carbonato de potasio (253 mg, 1,83 mmoles, 3 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró *in vacuo*, se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico acuoso diluido, y la fase orgánica se separó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla (128 mg, 0,45 mmoles, 73%).

LC/MS ($C_{17}H_{15}FO_3$) 285 $[M-H]^-$; RT 2,09 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,37 (s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

Preparación 7c: 3,6-Dicloro-4-(propan-2-il)piridazina

Se suspendieron 3,6-dicloropiridazina (5 g, 33,6 mmoles, 1 eq), nitrato de plata (5,7 g, 33,6 mmoles, 1 eq) y ácido isobutírico (2,96 g, 33,6 mmoles, 1 eq) en agua (100 mL). La mezcla se calentó hasta 50 °C y se añadió ácido sulfúrico (9,88 g, 101 mmoles, 3 eq). La mezcla se calentó hasta 60 °C y se añadió gota a gota persulfato de amonio acuoso 1,6M (62,9 mL, 101 mmoles, 3 eq) y la reacción se calentó a 70 °C durante 30 mins. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con disolución concentrada de hidróxido de amonio lentamente hasta pH 7, después se ajustó a pH 8-9. Se formó un precipitado amarillo que se filtró y se lavó con agua y acetato de etilo para rendir un sólido blanco. Los filtrados se combinaron, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo* para obtener un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 5% en heptano rindió el producto deseado como un aceite incoloro (4,61 g, 24,1 mmoles, 72%).

LC/MS ($C_7H_8Cl_2N_2$) 191 $[M+H]^+$; RT 1,11 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 3,16 (h, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Preparación 7e: 3,6-Dicloro-4-metil-5-(propan-2-il)piridazina

Una suspensión de 3,6-dicloro-4-metil-piridazina (0,5 g, 3,07 mmoles, 1 eq), ácido isobutírico (0,28 mL, 3,07 mmoles, 1 eq) y nitrato de plata (0,52 g, 3,07 mmoles, 1 eq) en agua (10 mL) se calentó hasta 50 °C. Se añadió ácido sulfúrico (0,49 mL, 9,2 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó hasta 60 °C. Se añadió gota a gota persulfato de amonio acuoso 1,6M (5,75 mL, 9,2 mmoles, 3 eq) y la mezcla se agitó durante 30 min, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La neutralización con hidróxido de amonio, la filtración a través de celite, y la elución con acetato de etilo rindió una mezcla bifásica. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo

con acetato de etilo, y los orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 15% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (476 mg, 2,32 mmoles, 76%).

LC/MS ($C_8H_{10}Cl_2N_2$) 205 $[M+H]^+$; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,57 (hept, J = 7,2 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

Preparación 7f: 3,6-Dicloro-4-etil-5-metilpiridazina

A una suspensión agitada de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (5 g, 30,7 mmoles, 1 eq) y ácido propiónico (2,75 mL, 36,8 mmoles, 1,2 eq) en agua (100 mL) se añadió nitrato de plata (5,21 g, 30,7 mmoles, 1 eq) y la mezcla se calentó hasta 50 °C. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico (4,91 mL, 92 mmoles, 3 eq) y la reacción se calentó hasta 60 °C. Se añadió entonces gota a gota persulfato de amonio acuoso 1,6M (57,5 mL, 92 mmoles, 3 eq) durante 20 min. La reacción se calentó hasta 70 °C durante 30 min y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se basificó hasta pH 8 usando hidróxido de amonio conc. y el producto se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 120 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 25% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (4,11 g, 21,5 mmoles, 70%).

LC/MS ($C_7H_8Cl_2N_2$) 191 $[M+H]^+$; RT 2,17 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,82 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Preparación 7g: 4-[(Benciloxi)metil]-3,6-dicloro-5-metilpiridazina

A una suspensión de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (5,1 g, 30,7 mmoles, 1 eq) y ácido benciloxiacético (5,61 g, 33,7 mmoles, 1,1 eq) en agua (100 mL) se añadió nitrato de plata (5,21 g, 30,7 mmoles, 1 eq) y la mezcla se calentó hasta 50 °C. Se añadió ácido sulfúrico (4,91 mL, 92 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó hasta 60 °C. Se añadió gota a gota persulfato

de amonio acuoso 1,6M (57,5 mL, 92 mmoles, 3 eq) y la reacción se calentó a 70 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se basificó hasta pH 8 con hidróxido de amonio acuoso conc. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 120 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 25% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite amarillo (4,67 g, 16,5 mmoles, 54%).

LC/MS ($C_{13}H_{12}Cl_2N_2O$) 283 $[M+H]^+$; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,42 – 7,27 (m, 5H), 4,71 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Preparación 7h: 3,6-Dicloro-4-ciclopropil-5-metilpiridazina

A una suspensión de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (4,88 g, 29,9 mmoles, 1 eq) y ácido ciclopropanocarboxílico (2,63 mL, 32,9 mmoles, 1,1 eq) en agua (100 mL) se añadió nitrato de plata (5,09 g, 29,9 mmoles, 1 eq) y la mezcla se calentó hasta 50 °C. A esta se añadió ácido sulfúrico (4,79 mL, 89,8 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó hasta 60 °C. Se añadió gota a gota persulfato de amonio acuoso 1,6M (56,1 mL, 89,8 mmoles, 3 eq) durante 20 min, después la mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se basificó hasta pH 8 con hidróxido de amonio conc. El producto se extrajo en la fase orgánica usando acetato de etilo (2 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 120 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 30% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (3,99 g, 19,7 mmoles, 66%).

LC/MS ($C_8H_8Cl_2N_2$) 203 $[M+H]^+$; RT 1,09 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,49 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,26 - 1,11 (m, 2H), 0,78 - 0,67 (m, 2H).

Preparación 7l: 3,6-Dicloro-4-ciclopropilpiridazina

A una suspensión de 3,6-dicloropiridazina (2 g, 13,4 mmoles, 1 eq) y ácido ciclopropanocarboxílico (1,07 mL, 13,4 mmoles, 1 eq) en agua (85 mL) se añadió nitrato de plata (2,28 g, 13,4 mmoles, 1 eq) y la mezcla se calentó hasta 50 °C. Se añadió ácido sulfúrico (2,15 mL, 40,3 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó hasta 60 °C. Se añadió gota a gota persulfato de amonio acuoso 1,6M (25,2 mL, 40,3 mmoles, 3 eq) durante 15 mins y la reacción se calentó después a 70 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se basificó hasta pH 10 con hidróxido de amonio conc. El producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 150 mL) y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 20% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (985 mg, 5,21 mmoles, 39%).

LC/MS ($C_7H_6Cl_2N_2$) 189 $[M+H]^+$; RT 1,00 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,61 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,25 – 1,19 (m, 2H), 1,08 – 1,03 (m, 2H).

Preparación 7m: 4-[3-(Benciloxi)propil]-3,6-dicloro-5-metilpiridazina

Etapa A*: *[(pent-4-in-1-iloxi)metil]benceno

A un matraz secado en horno se añadió 4-Pentin-1-ol (5,53 mL, 59,4 mmoles, 1 eq) y tetrahidrofurano (50 mL) y la disolución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (al 60%; 2,85 g, 119 mmoles, 2 eq) por partes y la reacción se dejó con agitación durante 30 min a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (7,42 mL, 62,4 mmoles, 1,05 eq) y se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se paró por la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL). Se añadió agua (20 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 120 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 10% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite amarillo (8,93 g, 51,3 mmoles, 86%).

LC/MS ($C_{12}H_{14}O$) 175 $[M+H]^+$; RT 1,25 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 – 7,21 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 3,57 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,32 (td, J = 7,1, 2,7 Hz, 2H), 1,94 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 1,84 (tt, J = 7,1, 6,2 Hz, 2H).

<u>Etapa B</u>: [(hex-4-in-1-iloxi)metil]benceno

A un matraz secado en horno se añadió una disolución del producto de la Etapa A (3,9 g, 22,4 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (30 mL) bajo nitrógeno. La reacción se enfrió hasta -78 °C y se añadió *n*-butil litio (2,2M en hexano; 12,2 mL, 26,9 mmoles, 1,2 eq) durante 30 min y la mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 h. Se añadió gota a gota yodometano (2,09 mL, 33,6 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta 0 °C durante 2 h. La reacción se paró por la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL), después se diluyó con agua (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con tiosulfato de sodio acuoso 2M (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 10% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un líquido de color paja (3,61 g, 19,2 mmoles, 86%).

LC/MS ($C_{13}H_{16}O$) sin ionización; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,43 – 7,19 (m, 5H), 4,46 (s, 2H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 2H), 1,72 (t, 3H), 1,71 – 1,62 (m, 2H).

<u>Etapa C</u>: 4-[3-(Benciloxi)propil]-3,6-dicloro-5-metilpiridazina

Una disolución de dicloro-1,2,4,5-tetrazina (2,5 g, 16,6 mmoles, 1 eq) y el producto de la Etapa B (3,74 g, 19,9 mmoles, 1,2 eq) en tolueno (15 mL) se calentó en un tubo sellado a 160 °C durante 20 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 35% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite naranja (3,06 g, 9,83 mmoles, 62%).

LC/MS ($C_{15}H_{16}Cl_2N_2O$) 311 $[M+H]^+$; RT 1,35 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,47 – 7,14 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 3,53 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,96 – 2,81 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,87 – 1,72 (m, 2H).

<u>Preparación 8ca y 8cb</u>: 6-Cloro-5-(propan-2-il)piridazin-3-amina *y* 6-Cloro-4-(propan-2-il)piridazin-3-amina

El producto de la Preparación 7c (3,61 g, 18,9 mmoles, 1 eq) se suspendió en hidróxido de amonio (20 mL) y se calentó a 150 °C durante 4 h bajo irradiación de microondas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para rendir 6-cloro-5-(propan-2-il)piridazin-3-amina (2,06 g, 12 mmoles, 64%) como un sólido blanquecino [mezcla ~ 9:1 con otro regioisómero] (Preparación 8ca).

LC/MS ($C_7H_{10}ClN_3$) 172 $[M+H]^+$; RT 0,81 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,76 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 3,06 - 2,82 (m, 1H), 1,18 (d, 6H).

El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo sólido crudo se extrajo con diclorometano, se filtró, y se evaporó para rendir 6-cloro-4-isopropilpiridazina-3-amina (447 mg, 2,6 mmoles, 14%) como un aceite amarillo [mezcla ~ 7:3 con otro regioisómero] (Preparación 8cb).

LC/MS ($C_7H_{10}ClN_3$) 172 $[M+H]^+$; RT 0,79 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,23 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 1,15 (d, 6H).

<u>Preparación 8d</u>: **6-Cloro-5-metilpiridazin-3-amina** *y* **6-Cloro-4-metilpiridazin-3-amina**

Una suspensión de 3,6-dicloro-4-metil-piridazina (2 g, 12,3 mmoles, 1 eq) en hidróxido de amonio (40 mL) se calentó en un reactor de presión a 150 °C durante 6 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (10 mL) y se secó para rendir el producto deseado como agujas marrones finas (1,31 g, 0,01 moles, 74%) [relación ~ 6:4 de regioisómeros]. La mezcla de isómeros se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

LC/MS ($C_5H_6ClN_3$) sin ionización; RT 0,28 (LCMS-V-B1)

<u>Preparación 8e</u>: 6-Cloro-4-metil-5-(propan-2-il)piridazin-3-amina *y* **6-Cloro-5-metil-4-(propan-2-il)piridazin-3-amina**

El producto de la Preparación 7e (480 mg, 2,34 mmoles, 1 eq) se introdujo en el aparato ‘bomba’. Se añadió hidróxido de amonio (15 mL), el recipiente se selló y la mezcla se agitó a 160 °C durante 6 h. Después de dejar que se enfriara hasta temperatura ambiente, el recipiente

se abrió y la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y la mezcla de isómeros se usó en la siguiente etapa sin purificación.

LC/MS ($C_8H_{12}ClN_3$) 186 $[M+H]^+$; RT 0,88 (LCMS-V-B1)

Preparación 8f: 6-Cloro-5-etil-4-metilpiridazin-3-amina *y* **6-Cloro-4-etil-5-metilpiridazin-3-amina**

Una suspensión del producto de la Preparación 7f (4 g, 21 mmoles, 1 eq) en hidróxido de amonio (15 mL) se agitó a 160 °C en un matraz sellado durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y un sólido marrón precipitó. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó en vacío para rendir los productos deseados como un sólido marrón (1,4 g, 8,16 mmoles, 39%) [mezcla 2:1 de regioisómeros]. La mezcla de isómeros se usó en la siguiente etapa sin purificación.

LC/MS ($C_7H_{10}ClN_3$) 172 $[M+H]^+$; RT 1,53 (LCMS-V-C)

Preparación 8g: 5-[(Benciloxi)metil]-6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina *y* **4-[(Benciloxi)metil]-6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina**

El producto de la Preparación 7g (600 mg, 2,12 mmoles, 1 eq) se suspendió como un aceite en hidróxido de amonio (7 mL) y se calentó a 160 °C durante 5 h en un tubo sellado. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y un sólido marrón precipitó. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en vacío para rendir el producto deseado (455 mg, 1,73 mmoles, 81%) como una mezcla de dos regioisómeros que se usó directamente en la siguiente etapa.

LC/MS ($C_{13}H_{14}ClN_3O$) 264 $[M+H]^+$; RT 1,02 (LCMS-V-B1)

Preparación 8ha y 8hb: 6-Cloro-5-ciclopropil-4-metilpiridazin-3-amina *y* **6-Cloro-4-ciclopropil-5-metilpiridazin-3-amina**

El producto de la Preparación 7h (3,99 g, 19,7 mmoles, 1 eq) se suspendió en hidróxido de amonio (10 mL) y se calentó en un tubo sellado durante 20 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para rendir 6-

cloro-5-ciclopropil-4-metilpiridazin-3-amina (2,44 g, 13,3 mmoles, 68%) [Preparación 8ha]. que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

LC/MS ($C_8H_{10}ClN_3$) 184 $[M+H]^+$; RT 0,80 (LCMS-V-B1)

El filtrado se concentró bajo presión reducida, después se evaporó de tolueno (x 3) para eliminar el agua residual, para rendir material crudo (2,00 g, 10,89 mmoles, 55%) que contenía 6-cloro-4-ciclopropil-5-metilpiridazin-3-amina que se usó directamente en las etapas subsiguientes sin más purificación [Preparación 8hb].

LC/MS ($C_8H_{10}ClN_3$) 184 $[M+H]^+$; RT 0,79 (LCMS-V-B1)

Preparación 8ia y 8ib: (6-Amino-3-cloro-5-metilpiridazin-4-il)metanol *y* **(3-Amino-6-cloro-5-metilpiridazin-4-il)metanol**

A una disolución enfriada del producto de la Preparación 8g (3,1 g, 11,8 mmoles, 1 eq) en diclorometano (100 mL) se añadió gota a gota disolución de tricloruro de boro (58,8 mL, 1 M, 0,06 moles, 5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se enfrió hasta 0 – 5 °C y se paró cuidadosamente por la adición de metanol (30 mL). Se añadió más metanol (30 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 120 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 17,5% en diclorometano rindió los productos regioisoméricos deseados:

(3-Amino-6-cloro-5-metilpiridazin-4-il)metanol como un sólido beige (0,87 g, 5,0 mmoles, 42%) [Preparación 8ib].

LC/MS ($C_6H_8ClN_3O$) 174 $[M+H]^+$; RT 0,26 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,13 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

(6-Amino-3-cloro-5-metilpiridazin-4-il)metanol como un sólido beige (1,38 g, 7,9 mmoles, 67%) [Preparación 8ia].

LC/MS ($C_6H_8ClN_3O$) 174 $[M+H]^+$; RT 0,18 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,18 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

Preparación 8ja: 6-Cloro-5-(metoximetil)-4-metilpiridazin-3-amina

<u>Etapa A</u>: 5-(bromometil)-6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina

A una suspensión del producto de la Preparación 8ia (960 mg, 5,53 mmoles, 1 eq) en diclorometano (50 mL) se añadió tribromuro de fósforo (0,62 mL, 6,34 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se paró por la adición de metanol (20 mL) y se concentró *in vacuo* para rendir un sólido (3,2 g). El material se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

LC/MS ($C_6H_7BrClN_3$) 238 $[M+H]^+$; RT 0,81 (LCMS-V-B1)

<u>Etapa B</u>: 6-cloro-5-(metoximetil)-4-metilpiridazin-3-amina

Una disolución del producto crudo de la Etapa A (780 mg) en metanol (10 mL) se calentó a 120 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un aceite marrón (323 mg, 0,90 mmoles, 66% con ambas etapas).

LC/MS ($C_7H_{10}ClN_3O$) 188 $[M+H]^+$; RT 0,61 (LCMS-V-B1)

<u>Preparación 8jb</u>: 6-Cloro-4-(metoximetil)-5-metilpiridazin-3-amina

<u>Etapa A</u>: 4-(bromometil)-6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina

A una suspensión del producto de la Preparación 8ib (500 mg, 2,88 mmoles, 1 eq) en diclorometano (50 mL) se añadió tribromuro de fósforo (0,32 mL, 3,46 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se paró por la adición de metanol (20 mL) y después los orgánicos volátiles se eliminaron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido naranja (695 mg, 2,94 mmoles, 100%).

LC/MS ($C_6H_7BrClN_3$) 238 $[M+H]^+$; RT 0,82 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (br s incluyendo el pico del agua), 4,76 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

<u>Etapa B</u>: 6-cloro-4-(metoximetil)-5-metilpiridazin-3-amina

Una disolución del producto de la Etapa A (430 mg, 1,82 mmoles, 1 eq) en metanol (10 mL) se calentó a 120 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido cristalino morado (91 mg, 0,49 mmoles, 27%).

LC/MS ($C_7H_{10}ClN_3O$) 188 $[M+H]^+$; RT 0,70 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Preparación 8ka: 6-Cloro-5-(etoximetil)-4-metilpiridazin-3-amina

Una disolución del producto de la Preparación 8ja, Etapa A (500 mg, 2,11 mmoles, 1 eq) en etanol (15 mL) se calentó a 120 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un aceite espeso que cristalizó por raspado (136 mg, 0,67 mmoles, 32%).

LC/MS ($C_8H_{12}ClN_3O$) 202 $[M+H]^+$; RT 0,63 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,56 (s, 2H), 3,55 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Preparación 8ma y 8mb: 5-[3-(Benciloxi)propil]-6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina *y* **4-[3-(Benciloxi)propil]-6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina**

El producto de la Preparación 7m (3,06 g, 9,83 mmoles, 1 eq) e hidróxido de amonio (15 mL) se calentaron en un matraz sellado durante 48 h a 160 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió los productos regioisoméricos deseados:

5-[3-(Benciloxi)propil]-6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina como un sólido beige (1,3 g, 4,46 mmoles, 45%) [Preparación 8ma].

LC/MS ($C_{15}H_{18}ClN_3O$) 292 $[M+H]^+$; RT 1,12 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,47 – 7,20 (m, 5H), 6,33 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,49 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,79 – 2,66 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,84 – 1,65 (m, 2H).

4-[3-(Benciloxi)propil]-6-cloro-5-metilpiridazin-3-amina como un sólido beige (500 mg, 1,71 mmoles, 17%) [Preparación 8mb].

LC/MS ($C_{15}H_{18}ClN_3O$) 292 $[M+H]^+$; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 – 7,15 (m, 5H), 6,34 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,47 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,72 – 2,54 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,83 – 1,61 (m, 2H).

Preparación 9a: ***N*-(6-Cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-amina**

A una disolución de 3-amino-6-cloro-4,5-dimetilpiridazina (450 mg, 2,86 mmoles, 1 eq) y 2-bromo-1,3-benzotiazol (672 mg, 3,14 mmoles, 1,1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 457 mg, 11,42 mmoles, 4 eq) por partes y la mezcla se puso a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se paró con ácido acético. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), y salmuera (100 mL). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 3% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (673 mg, 2,32 mmoles, 81%).

LC/MS ($C_{13}H_{11}ClN_4S$) 291 $[M+H]^+$; RT 1,22 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,80 (br s, 1H), 7,86 (d, J = 7,75 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (td, J = 1,28, 7,69 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Preparación 9b: ***N*-(6-Cloropiridazin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-amina**

A una disolución de 3-amino-6-cloropiridazina (2 g, 15,4 mmoles, 1 eq) y 2-bromo-1,3-benzotiazol (3,64 g, 17,0 mmoles, 1,1 eq) en 1,4-dioxano (120 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 2,47 g, 61,8 mmoles, 4 eq) por partes y la mezcla se puso a reflujo durante

30 mins. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y después se enfrió en un baño de hielo-agua y se paró con metanol. La eliminación del metanol por evaporación giratoria causó la precipitación de un sólido. La mezcla se enfrió en hielo-agua y el sólido se recogió por filtración, se lavó con 1,4-dioxano enfriado en hielo (100 mL), después dietil éter (100 mL). Finalmente, el sólido se suspendió en agua, el pH se ajustó a 7, y el sólido se recogió por filtración y se secó *in vacuo* para rendir el producto deseado (1,94 g, 7,38 mmoles, 48%).

LC/MS ($C_{11}H_7ClN_4S$) 263 $[M+H]^+$; RT 1,1 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,03 (s, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,82 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H).

<u>Preparación 9ca</u>: *N*-[6-Cloro-5-(propan-2-il)piridazin-3-il]-1,3-benzotiazol-2-amina

A una suspensión del producto de la Preparación 8ca (2,06 g, 12 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (70 mL) se añadió 2-bromo-1,3-benzotiazol (2,83 g, 13,2 mmoles, 1,1 eq) seguido de hidruro de sodio (dispersión al 60%; 0,96 g, 24,01 mmoles, 2 eq) por partes y la mezcla se calentó a 90 ºC durante 30 min. Después de dejar que se enfriara hasta temperatura ambiente, la reacción se enfrió en hielo-agua, se paró por la adición de ácido acético, y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 120 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió un sólido que se trituró con acetato de etilo, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanquecino (1,54 g, 5,05 mmoles, 42%).

LC/MS ($C_{14}H_{13}ClN_4S$) 305 $[M+H]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (s, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (ddd, *J* = 8,3, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,26 (ddd, *J* = 8,2, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 3,25 – 3,06 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

<u>Preparación 9cb</u>: *N*-[6-Cloro-4-(propan-2-il)piridazin-3-il]-1,3-benzotiazol-2-amina

A una disolución del producto de la Preparación 8cb (47 mg, 2,6 mmoles, 1 eq) y 2-bromo-1,3-benzotiazol (669 mg, 3,13 mmoles, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 208 mg, 5,21 mmoles, 2 eq) por partes y la mezcla se puso a reflujo durante

1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se enfrió hasta 0 °C y se paró por la adición de ácido acético. Después de evaporar, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 20% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo brillante (367 mg, 1,2 mmoles, 46%).

LC/MS ($C_{14}H_{13}ClN_4S$) 305 $[M+H]^+$; RT 1,35 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,64 (s, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,40 (br s + t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,49 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

<u>Preparación 9da y 9db</u>: *N*-(6-Cloro-5-metilpiridazin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-amina *y* ***N*-(6-Cloro-4-metilpiridazin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-amina**

A una suspensión del producto de la Preparación 8d (1,31 g, 9,1 mmoles, 1 eq) y 2-bromo-1,3-benzotiazol (2,14 g, 10,01 mmoles, 1,1 eq) en 1,4-dioxano (50 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 0,73 g, 18,2 mmoles, 2 eq) por partes y la mezcla se puso a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se paró con ácido acético, después se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 120 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 80% en *iso*-heptano rindió los productos deseados:

***N*-(6-Cloro-4-metilpiridazin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-amina** como un sólido amarillo (140 mg, 0,51 mmoles, 5,6%) [Preparación 9db].

LC/MS ($C_{12}H_9ClN_4S$) 277 $[M+H]^+$; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

***N*-(6-Cloro-5-metilpiridazin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-amina** como un sólido amarillo (69 mg, 0,25 mmoles, 2,7%) [Preparación 9da].

LC/MS ($C_{12}H_9ClN_4S$) 277 $[M+H]^+$; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,92 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

Preparación 9ea y 9eb: *N*-[6-Cloro-4-metil-5-(propan-2-il)piridazin-3-il]-1,3-benzotiazol-2-amina *y* *N*-[6-Cloro-5-metil-4-(propan-2-il)piridazin-3-il]-1,3-benzotiazol-2-amina

A una suspensión del producto de la Preparación 8e (434 mg, 2,34 mmoles, 1 eq) y 2-bromo-1,3-benzotiazol (551 mg, 2,57 mmoles, 1,1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 187 mg, 4,68 mmoles, 2 eq) por partes y la mezcla se puso a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se paró con ácido acético. La mezcla se diluyó después con bicarbonato de sodio acuoso y el producto se extrajo con diclorometano. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 30% en *iso*-heptano rindió los productos regioisómeros deseados:

***N*-[6-Cloro-5-metil-4-(propan-2-il)piridazin-3-il]-1,3-benzotiazol-2-amina** como un sólido amarillo (114 mg, 0,36 mmoles, 15%) [Preparación 9eb].

LC/MS ($C_{15}H_{15}ClN_4S$) 319 $[M+H]^+$; RT 1,39 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,48 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,76 – 3,58 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

***N*-[6-Cloro-4-metil-5-(propan-2-il)piridazin-3-il]-1,3-benzotiazol-2-amina** como un sólido naranja (300 mg, 0,94 mmoles, 40%) [Preparación 9ea].

LC/MS ($C_{15}H_{15}ClN_4S$) 319 $[M+H]^+$; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,64 (br s, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 3,56 (h, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

Preparación 9fa y 9fb: *N*-(6-Cloro-5-etil-4-metilpiridazin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-amina *y* *N*-(6-Cloro-4-etil-5-metilpiridazin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-amina

A una suspensión del producto de la Preparación 8f (1,4 g, 8,16 mmoles, 1 eq) y 2-bromo-1,3-benzotiazol (2,1 g, 9,79 mmoles, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (50 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 1,31 g, 32,6 mmoles, 4 eq) por partes. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se paró con ácido acético y se neutralizó con bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x2), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 120 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 35% en *iso*-heptano rindió los productos regioisoméricos deseados:

***N*-(6-Cloro-4-etil-5-metilpiridazin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-amina** como un sólido amarillo (330 mg, 1,08 mmoles, 13%) [Preparación 9fb].

LC/MS ($C_{14}H_{13}ClN_4S$) 305 $[M+H]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (br s, 1H), 7,38 (br s + t, 2H), 7,21 (t, 1H), 2,91 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

***N*-(6-Cloro-5-etil-4-metilpiridazin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-amina** como un sólido amarillo (750 mg, 2,46 mmoles, 30%) [Preparación 9fa].

LC/MS ($C_{14}H_{13}ClN_4S$) 305 $[M+H]^+$; RT 1,30 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 2,79 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

<u>Preparación 9ga y 9gb</u>: *N*-{5-[(Benciloxi)metil]-6-cloro-4-metilpiridazin-3-il}-1,3-benzotiazol-2-amina ***y N*-{4-[(Benciloxi)metil]-6-cloro-5-metilpiridazin-3-il}-1,3-benzotiazol-2-amina**

A una disolución del producto de la Preparación 8g (1,16 g, 4,4 mmoles, 1 eq) y 2-bromo-1,3-benzotiazol (1,22 g, 5,72 mmoles, 1,3 eq) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 352 mg, 8,8 mmoles, 2 eq) por partes y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se paró con ácido acético y se neutralizó con bicarbonato de sodio. El producto se extrajo usando acetato de etilo (200 mL x 2) y se lavó con salmuera (100 mL). El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada

(CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 120 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 30% en *iso*-heptano rindió los productos regioisoméricos deseados:

***N*-{4-[(Benciloxi)metil]-6-cloro-5-metilpiridazin-3-il}-1,3-benzotiazol-2-amina** como un sólido amarillo (250 mg, 0,63 mmoles, 14%) [Preparación 9gb].

LC/MS ($C_{20}H_{17}ClN_4OS$) 398 $[M+H]^+$; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,53 (br s, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,27 (m, 7H), 7,23 (t, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

***N*-{5-[(Benciloxi)metil]-6-cloro-4-metilpiridazin-3-il}-1,3-benzotiazol-2-amina** como un sólido amarillo (253 mg, 0,64 mmoles, 14%) [Preparación 9ga].

LC/MS ($C_{20}H_{17}ClN_4OS$) 398 $[M+H]^+$; RT 1,39 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,71 (br s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 7H), 7,26 – 7,15 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

<u>Preparación 9ha</u>: *N*-(6-Cloro-5-ciclopropil-4-metilpiridazin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-amina

A una disolución del producto de la Preparación 8ha (2,44 g, 13,3 mmoles, 1 eq) y 2-bromo-1,3-benzotiazol (3,7 g, 17,3 mmoles, 1,3 eq) en 1,4-dioxano (50 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 1,06 g, 26,6 mmoles, 2 eq) por partes y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se paró con ácido acético y se neutralizó por la adición de bicarbonato de sodio. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó en vacío para rendir el producto deseado (0,98 g, 3,09 mmoles, 23%).

LC/MS ($C_{15}H_{13}ClN_4S$) 317 $[M+H]^+$; RT 1,30 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,88 (br s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,23 - 1,08 (m, 2H), 0,69 (td, J = 6,2, 4,4 Hz, 2H).

<u>Preparación 9hb</u>: *N*-(6-Cloro-4-ciclopropil-5-metilpiridazin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-amina

A una disolución de 2-bromo-1,3-benzotiazol (2,8 g, 13,1 mmoles, 1,2 eq) y el producto de la Preparación 8hb (2 g, 10,9 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (50 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 0,52 g, 21,8 mmoles, 2 eq) por partes y la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se recogió en acetato de etilo, se filtró, y el residuo sólido se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (219 mg, 0,69 mmoles, 6%).

LC/MS ($C_{15}H_{13}ClN_4S$) 317 $[M+H]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,74 (br s, 1H), 8,05 – 7,85 (m, 1H), 7,78 - 7,55 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 2,47 (d, J = 0,9 Hz, 4H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,72 - 0,60 (m, 2H).

<u>Preparación 9ja</u>: *N*-[6-Cloro-5-(metoximetil)-4-metilpiridazin-3-il]-1,3-benzotiazol-2-amina

A una disolución del producto de la Preparación 8ja (323 mg, 1 eq) y 2-bromo-1,3-benzotiazol (442 mg, 2,07 mmoles, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 138 mg, 3,44 mmoles, 2 eq) por partes y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con ácido acético y se concentró *in vacuo*. El material crudo se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo brillante (85 mg, 0,26 mmoles, 15%).

LC/MS ($C_{14}H_{13}ClN_4OS$) 321 $[M+H]^+$; RT 1,19 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,18 – 6,98 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

<u>Preparación 9jb</u>: *N*-[6-Cloro-4-(metoximetil)-5-metilpiridazin-3-il]-1,3-benzotiazol-2-amina

A una disolución del producto de la Preparación 8jb (140 mg, 0,81 mmoles, 1 eq) y 2-bromo-1,3-benzotiazol (224 mg, 1,05 mmoles, 1,3 eq) en 1,4-dioxano (7 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 58,1 mg, 2,42 mmoles, 3 eq) por partes y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se paró lentamente con agua, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (169 mg, 0,53 mmoles, 58%).

LC/MS ($C_{14}H_{13}ClN_4OS$) 321 $[M+H]^+$; RT 1,23 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,63 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

<u>Preparación 9ka</u>: *N*-[6-Cloro-5-(etoximetil)-4-metilpiridazin-3-il]-1,3-benzotiazol-2-amina

A una disolución del producto de la Preparación 8ka (136 mg, 0,67 mmoles, 1 eq) y 2-bromo-1,3-benzotiazol (173 mg, 0,81 mmoles, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 53,9 mg, 1,35 mmoles, 2 eq) por partes y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se paró con agua. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (113 mg, 0,34 mmoles, 50%).

LC/MS ($C_{15}H_{15}ClN_4OS$) 335 $[M+H]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,56 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

<u>Preparación 9ma</u>: *N*-{5-[3-(Benciloxi)propil]-6-cloro-4-metilpiridazin-3-il}-1,3-benzotiazol-2-amina

A una disolución del producto de la Preparación 8ma (1,3 g, 4,46 mmoles, 1 eq) y 2-bromo-1,3-benzotiazol (1,14 g, 5,35 mmoles, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (50 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 356 mg, 8,91 mmoles, 2 eq) por partes y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se paró por la adición de agua y se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y bicarbonato de sodio (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 55% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (1,59 g, 3,74 mmoles, 84%).

LC/MS ($C_{22}H_{21}ClN_4OS$) 425 $[M+H]^+$; RT 1,25 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (s, 1H), 7,67 – 7,11 (m, 8H), 4,50 (s, 2H), 3,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,94 – 2,81 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,89 – 1,72 (m, 2H).

<u>Preparación 10a</u>: 1-(1-Adamantilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

<u>Etapa A</u>: 1-(1-adamantilmetil)-4-yodo-pirazol

La mezcla de 35,9 g de 1-adamantilmetanol (216 mmoles), 73,48 g de trifenilfosfina (280 mmoles, 1,3 eq.), 54,25 g de 4-yodo-1*H*-pirazol (280 mmoles, 1,3 eq.) y 64,4 g de *N*-(*terc*-butoxicarboniliminometileno)carbamato de *terc*-butilo (266 mmoles. 1,3 eq.) en 1.078 mL de THF se agitó a r.t. durante 48 h. Después de la adición de 10,94 g extra de 4-yodo-1*H*-pirazol (56 mmoles, 0,26 eq.), 12,81 g de *N*-(*terc*-butoxicarboniliminometileno)carbamato de *terc*-butilo (53 mmoles, 0,26 eq.) y 14,69 g de trifenilfosfina (56 mmoles, 0,26 eq.), la reacción se agitó a rt durante 24 h, después se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM como eluyente, se trituró en MeOH frío, y se retiró por filtración para proporcionar 53,6 g (73%) del producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 1-(1-adamantilmetil)-4-yodo-5-metil-pirazol

A 9,8 mL de diisopropilamina (69,5 mmoles, 1,1 eq.) en 180 mL de THF se añadieron gota a gota 33,4 mL de una disolución 2,5 M de butil litio (84 mmoles, 1,3 eq.) a -78 °C y la mezcla

se agitó a -78 °C durante 0,5 h, se trató con 22,0 g del producto de la *Etapa A* (64,28 mmoles, 1 eq.) en 90 mL de THF, se agitó a -78 °C durante 1 h, se trató con 4,67 mL de metilyoduro (73,3 mmoles, 1,14 eq.), y se agitó a -78 °C durante 18 h. Después de parar con NH_4Cl cc., la reacción se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron, se trituraron en MeOH, y se retiraron por filtración para proporcionar 21 g (92%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,44 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,99 (bs, 3H), 1,74/1,52 (m, 12H).

<u>Etapa C</u>: 1-(1-adamantilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

A 21 g del producto de la *Etapa B* (58,95 mmoles, 1 eq.) en 300 mL de THF se añadieron 28,3 mL de una disolución 2,5 M de butil litio (70,8 mmoles, 1,2 eq) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 h, se trató con 16,4 g de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (88,1 mmoles, 1,5 eq.) (adición en partes durante 40 min), y se mantuvo a -78 °C durante 24 h. Después de parar con NH_4Cl cc. a rt, la reacción se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron, se trituraron en MeOH, y se retiraron por filtración para proporcionar 19,7 g (94%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,45 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,64/1,54 (m, 6H), 1,50 (m, 6H), 1,24 (s, 12H); ^{13}C RMN (500 MHz, , DMSO-d_6) δ ppm 146,9, 144,1, 104,6, 59,7, 40,6, 36,8, 35,4, 28,1, 25,1, 12,1; HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{21}H_{34}BN_2O_2$: 357,2713, encontrado 357,2704.

<u>Preparación 10b</u>: 1-{[1-(3-Metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol

<u>Etapa A</u>: 1-(3-metoxipropil)ciclooctanocarboxilato de metilo

A 4,74 g (1,14 eq.) de diisopropilamina en 90 mL de tetrahidrofurano se añadieron 18,8 mL (1,14 eq.) de una disolución 2,5 M de butil litio a -78 °C y, después de 0,5 h a -78 °C, se añadieron 7,0 g (41,1 mmoles) de ciclooctanocarboxilato de metilo en 40 mL de tetrahidrofurano durante 1 h. Después de 1 h a -78 °C, se añadieron 7,2 g (1,14 eq.) de 1-bromo-3-metoxi-propano y la mezcla se agitó durante 18 h. Después de parar la reacción con la adición

de disolución saturada de NH_4Cl, la mezcla se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar 8,0 g (80%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,66 (s, 3H), 3,33 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,64-1,38 (m, 16H).

Etapa B*: *[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metanol

A 9,0 g (37,13 mmoles) del producto de la Etapa A en 93 mL de dietil éter se añadieron 1,76 g (1,25 eq.) de hidruro de litio y aluminio por partes a 0 °C. Después de agitar a rt durante 2 h, la reacción se paró por la adición de agua helada y se añadieron EtOAc y una disolución al 10% de NaOH. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó, y se concentró para proporcionar 7,4 g (93%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,37 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 1,61-1,23 (m, 18H).

Etapa C*: *4-yodo-1-[[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil]pirazol

A 1,39 g (6,5 mmoles) del producto de la Etapa B y 1,64 g (1,3 eq.) de 4-yodo-1*H*-pirazol en 33 mL de tetrahidrofurano se añadieron 2,22 g (1,3 eq.) de trifenilfosfina y 1,95 g (1,3 eq.) de azodicarboxilato de di*terc*butilo y la mezcla se agitó a rt durante 67 h. A la mezcla se añadieron 278 mg de 4-yodo-1*H*-pirazol, 444 mg de trifenilfosfina, y 390 mg de azodicarboxilato de di*terc*butilo y se agitó a rt durante 24 h. Después de repetir la adición de los reactivos y la agitación a rt durante 24 h (115 h de agitación en total), la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice) usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 1,24 g (49%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,68-1,18 (m, 18H).

Etapa D*: *4-yodo-1-[[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil]-5-metil-pirazol

A 1,2 g (3,07 mmoles) del producto de la Etapa C en 5 mL de tetrahidrofurano se añadieron 3,7 mL (1,2 eq.) de una disolución 1 M de LDA a -78 °C. Después de 0,6 h a -78 °C, se añadieron 0,5 mL (1,14 eq.) de yoduro de metilo gota a gota a la mezcla y se dejó calentar hasta rt durante 20 h. La reacción se paró con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice) usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 0,79 g (64%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,43 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,69-1,24 (m, 18H).

<u>Etapa E</u>: 1-[[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil]-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

A la disolución de 0,81 g (2 mmoles) del producto de la Etapa D en 15 mL de tetrahidrofurano se añadieron 0,96 mL (1,2 eq.) de una disolución 2,5 M de butil litio gota a gota a -78 °C. Después de 0,5 h, se añadieron 0,5 mL (1,2 eq.) de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano durante 20 min y la mezcla se mantuvo a -78 °C durante 6 h y a rt durante 6 h. Después de parar la reacción con una disolución saturada de NH_4Cl y de extraer con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice) usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 0,33 g (34%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7,46 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,66-1,1 (m, 14H), 1,57 (m, 2H), 1,24 (s, 12H), 1,24 (m, 2H). ^{13}C RMN (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 147,3, 144,5, 104,5, 73,2, 58,2, 54,4, 40,5, 33,2, 25,1, 23,6, 11,8, IR: 2922, 1556, 1246, 1144, 1055, HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{23}H_{42}N_2O_3B$: 405,3289, encontrado 404,3334.

<u>Preparación 10c</u>: 1-{[1-(3-Metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol

<u>Etapa A</u>: 1-(3-metoxipropil)ciclohexanocarboxilato de metilo

A 6,84g (1,09 eq.) de diisopropilamina en 130 mL de tetrahidrofurano se añadieron 27 mL (1,09 eq.) de una disolución 2,5 M de butil litio a -78 °C y, después de 0,5 h a -78 °C, se añadieron 8,8 g de ciclohexanocarboxilato de metilo en 50 mL de tetrahidrofurano durante 1 h. Después de 1 h a -78 °C, se añadieron 10,7 g (1,13 eq.) de 1-bromo-3-metoxi-propano y la mezcla se agitó durante 18 h. Después de parar la reacción con la adición de disolución saturada de NH_4Cl, la mezcla se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar 12 g (92%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,67 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,60-1,16 (m, 12H).

<u>Etapa B</u>: [1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metanol

A 12 g (56,41 mmoles) del producto de la Etapa A en 140 mL de dietil éter se añadieron 2,68 g (1,25 eq.) de hidruro de litio y aluminio por partes a 0 °C. Después de agitar a rt durante 2 h, la reacción se paró por la adición de agua helada y se añadieron EtOAc y una disolución al 10% de NaOH. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó, y se concentró para proporcionar 9,37 g (89%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,41 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,56-1,27 (m, 14H).

<u>Etapa C</u>: 4-yodo-1-[[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil]pirazol

A 1,21g (6,5 mmoles) del producto de la Etapa B y 2,58 g (2,05 eq.) de 4-yodo-1*H*-pirazol en 33 mL de tetrahidrofurano se añadieron 3,5 g (2,05 eq.) de trifenilfosfina y 3,07 g (2,05 eq.) de azodicarboxilato de di*terc*butilo y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. A la mezcla se añadieron 140 mg de 4-yodo-1*H*-pirazol, 230 mg de trifenilfosfina, y 200 mg de azodicarboxilato de di*terc*butilo y se agitó a rt durante 24 h. Después de repetir dos veces la adición de reactivos y la agitación a rt durante 24 h (96 h de agitación en total), la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice) usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 1,4 g (59,5%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,62-1,21 (m, 14H).

<u>Etapa D</u>: 4-yodo-1-[[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil]-5-metil-pirazol

A 3,7 g (10,21 mmoles) del producto de la Etapa C en 15 mL de tetrahidrofurano se añadieron 12,3 mL (1,2 eq.) de una disolución 1 M de LDA en tetrahidrofurano a -78 °C. Después de 0,6 h a -78 °C, se añadieron 0,73 mL (1,14 eq.) de yoduro de metilo gota a gota a la mezcla y se dejó calentar hasta rt durante 20 h. La reacción se paró con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice) usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 2,85 g (74%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,44 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,58-1,13 (m, 14H).

<u>Etapa E</u>: 1-[[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil]-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

A la disolución de 5,0 g (13,3 mmoles) del producto de la Etapa D en 71 mL de tetrahidrofurano se añadieron 6,38 mL (1,2 eq.) de una disolución 2,5 M de butil litio gota a gota a -78 °C. Después de 0,5 h, se añadieron 4,1 mL (1,5 eq.) de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano durante 40 min y la mezcla se mantuvo a -78 °C durante 6 h y a rt durante 6 h. Después de parar la reacción con disolución saturada de NH_4Cl y de extraer con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice) usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 2,3 g (46%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7,47 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,54-1,07 (m, 10H), 1,46 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,24 (s, 12H). ^{13}C RMN (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 147,3, 144,4, 104,6, 73,1, 58,2, 55,7, 37,9, 30,6, 25,1, 23,1, 12,0, IR: 2927, 1556, 1257, 1144, 1053, HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{21}H_{38}N_2O_3B$: 376,2897, encontrado 376,3019.

<u>Preparación 11a</u>: 5-Bromo-2-[(4,5-dimetil-6-{[(2*Z*)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: (2Z)-N-(6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-il)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-imina

Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (3,6 mL, 20,6 mmoles, 2 eq) a una suspensión del producto de la Preparación 9a (3 g, 10,3 mmoles, 1 eq) en diclorometano (75 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (2 mL, 11,3 mmoles, 1,1 eq) y 4-dimetilaminopiridina (63,0 mg, 0,52 mmoles, 0,05 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió diclorometano (75 mL) y la mezcla se lavó con agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL). La disolución se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna, sílice flash isolute (20 g) eluyendo con diclorometano rindió el producto deseado como un sólido marrón claro (3,95 g, 8,44 mmoles, 82%) que se usó directamente en la siguiente etapa sin más caracterización.

<u>Etapa B</u>: 2-[(4,5-dimetil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto de la Etapa A (500 mg, 1,19 mmoles, 1 eq) y 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (245,4 mg, 1,43 mmoles, 1,2 eq) se añadieron a una disolución de carbonato de cesio

(1,16 g, 3,56 mmoles, 3 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (54,4 mg, 0,06 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (68,7 mg, 0,12 mmoles, 0,1 eq) en *alfa,alfa,alfa*-trifluorotolueno (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se purgó con nitrógeno (10 min), después se calentó a 170 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma naranja (301 mg, 0,54 mmoles, 46%).

LC/MS ($C_{25}H_{32}N_6O_3SiS_2$) 557 $[M+H]^+$; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,98 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,86 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

<u>Etapa C</u>: 5-bromo-2-[(4,5-dimetil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió *N*-bromosuccinimida (125 mg, 0,7 mmoles, 1,3 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa B (301 mg, 0,54 mmoles, 1 eq) en diclorometano (15 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma marrón (198 mg, 0,31 mmoles, 58%).

LC/MS ($C_{25}H_{31}BrN_6O_3SiS_2$) 637 $[M+H]^+$; RT 1,57 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,31 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,86 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

<u>Preparación 11b</u>: 5-Bromo-2-[metil(5-metil-6-{[(2*Z*)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución de 3,6-dicloro-4-metil-piridazina (662 mg, 4,06 mmoles, 1,02 eq) y 2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (742 mg, 3,98 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) se enfrió en un baño de hielo, después se añadió lentamente hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 188 mg, 4,7 mmoles, 1,18 eq). La mezcla se mantuvo en el baño de hielo durante 1 h, después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y la disolución se extrajo con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x2) seguido de salmuera, después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se trituró en una mezcla de diclorometano y metanol y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido de color crema (324 mg, 1,04 mmoles, 26%).

LC/MS ($C_{12}H_{13}ClN_4O_2S$) 313 $[M+H]^+$; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,44 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto de la Etapa A (467 mg, 1,49 mmoles, 1 eq) y 2-aminobenzotiazol (269 mg, 1,79 mmoles, 1,2 eq) se añadieron a una mezcla de carbonato de cesio (1,46 g, 4,47 mmoles, 3 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (68,3 mg, 0,07 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (86,3 mg, 0,15 mmoles, 0,1 eq) en *alfa,alfa,alfa*-trifluorotolueno (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se purgó con nitrógeno (10 min), después se calentó a 170 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró, eluyendo con diclorometano, y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (133 mg, 0,31 mmoles, 21%).

LC/MS ($C_{19}H_{18}N_6O_2S_2$) 427 $[M+H]^+$; RT 1,30 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,10 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 1H), 7,54 – 7,34 (m, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 1H), 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

<u>Etapa C</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa B (133 mg, 0,31 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se enfrió en un baño de hielo, después se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,62 mmoles, 2 eq). Después de 5 min, se añadió 4-dimetilaminopiridina (1,9 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq), seguido de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,06 mL, 0,34 mmoles, 1,1 eq). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó sucesivamente con agua (x2) y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (56,3 mg, 0,1 mmoles, 32%).

LC/MS ($C_{25}H_{32}N_6O_3SiS_2$) 557 $[M+H]^+$; RT 1,64 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,97 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,78 – 3,67 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

<u>Etapa D</u>: 5-bromo-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió *N*-bromosuccinimida (23,4 mg, 0,13 mmoles, 1,3 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa C (56,3 mg, 0,1 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (54,7 mg, 0,09 mmoles, 85%)

LC/MS ($C_{25}H_{31}BrN_6O_3SiS_2$) 635 $[M+H]^+$; RT 1,73 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 – 3,66 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,85 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Preparación 11c</u>: 5-Bromo-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2*Z*)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 2-[(3-metoxipropil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió amoniaco (2M en isopropanol; 60 mL, 0,12 moles, 3,45 eq) a una disolución de 3-metoxipropilisotiocianato (4,5 g, 34,3 mmoles, 1 eq) en isopropanol (15 mL) a 0 ºC y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC, después durante 18 h a temperatura ambiente. La suspensión se concentró *in vacuo* para rendir una goma amarilla clara. Se añadieron etanol (60 mL) y bromopiruvato de etilo (5 mL, 35,9 mmoles, 1,05 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (10 mL, 68,6 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (300 mL) y agua, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (150 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con 99:1 diclorometano / metanol proporcionó un aceite amarillo oscuro que se trituró en heptano (30 mL), se filtró, se lavó con heptano (20 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un polvo marrón claro (5,75 g, 23,5 mmoles, 69%).

LC/MS ($C_{10}H_{16}N_2O_3S$) 245 $[M+H]^+$; RT 0,99 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,34 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,54 – 3,42 (m, 2H), 3,40 – 3,33 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,97 – 1,83 (m, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(3-metoxipropil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 350 mg, 8,75 mmoles, 1,22 eq) a una disolución del producto de la Etapa A (1,75 g, 7,16 mmoles, 1 eq) y 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (1,3 g, 7,98 mmoles, 1,11 eq) en 1,4-dioxano (30 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC, después se calentó a 60 ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo (300 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado (150 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 150 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con 39:1 diclorometano / metanol proporcionó un aceite marrón que se trituró con dietil éter (10 mL), se

filtró, se lavó con dietil éter (10 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un polvo marrón claro (1,3 g, 3,51 mmoles, 49%).

LC/MS ($C_{15}H_{19}ClN_4O_3S$) 371 $[M+H]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,45 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto de la Etapa B (1,3 g, 3,51 mmoles, 1 eq) y 2-aminobenzotiazol (600 mg, 3,99 mmoles, 1,14 eq) se añadieron a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (161 mg, 0,18 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (203 mg, 0,35 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,9 mL, 10,5 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 150 ºC durante 24 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con 99:1 diclorometano / metanol proporcionó una goma roja que se trituró con metanol (15 mL), se filtró, se lavó con metanol (10 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (1,35 g, 2,79 mmoles, 80%).

LC/MS ($C_{22}H_{24}N_6O_3S_2$) 485 $[M+H]^+$; RT 1,41 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,15 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,40 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa D</u>: 2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa C (860 mg, 1,77 mmoles, 1 eq) en diclorometano (30 mL) se enfrió en un baño de hielo, después se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,59 mL, 3,55 mmoles, 2 eq). Después de agitar durante 10 min, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,37 mL, 2,13 mmoles, 1,2 eq) seguido de 4-(dimetilamino)piridina (10,8 mg, 0,09 mmoles, 0,05 eq). Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, después se lavó con

agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma de color crema (0,83 g, 1,35 mmoles, 76%).

LC/MS ($C_{28}H_{38}N_6O_4SiS_2$) 615 $[M+H]^+$; RT 1,51 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,43 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 – 3,67 (m, 2H), 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,46 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,06 – 1,92 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,86 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

<u>Etapa E</u>: 5-bromo-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió *N*-bromosuccinimida (63,7 mg, 0,36 mmoles, 1,1 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (200 mg, 0,33 mmoles, 1 eq) en diclorometano (10 mL) y la mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma de color crema (193 mg, 0,28 mmoles, 85%).

LC/MS ($C_{28}H_{37}BrN_6O_4SiS_2$) 695 $[M+H]^+$; RT 1,60 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 7,26 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,43 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,67 (m, 2H), 3,41 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Preparación 11d</u>: 5-Bromo-2-[(5-ciclopropil-6-{[(2*Z*)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 2-[(6-cloro-5-ciclopropilpiridazin-3-il)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 7l (495 mg, 2,62 mmoles, 1 eq) y 2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (488 mg, 2,62 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (25 mL) a 0 °C se añadió lentamente hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 124 mg, 3,09 mmoles, 1,18 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (75 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (250 mL). Los orgánicos se lavaron sucesivamente con agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido cristalino blanco (398 mg, 1,17 mmoles, 45%).

LC/MS ($C_{14}H_{15}ClN_4O_2S$) 339 $[M+H]^+$; RT 1,25 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,03 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 – 1,16 (m, 2H), 1,13 – 1,06 (m, 2H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-ciclopropilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadieron 2-aminobenzotiazol (0,21 g, 1,41 mmoles, 1,2 eq) y el producto de la Etapa A (398 mg, 1,17 mmoles, 1 eq) a una disolución de Xantphos (68 mg, 0,12 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (53,8 mg, 0,06 mmoles, 0,05 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,61 mL, 3,52 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 150 °C durante 24 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 90% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (249 mg, 0,55 mmoles, 47%).

LC/MS ($C_{21}H_{20}N_6O_2S_2$) 453 $[M+H]^+$; RT 1,38 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,08 (m, 2H), 4,30 (q, 3H), 3,82 (s, 3H), 1,32 (t, 3H), 1,21 - 1,07 (m, 2H), 1,06 – 0,95 (m, 2H).

<u>Etapa C</u>: 2-[(5-ciclopropil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa B (221 mg, 0,49 mmoles, 1 eq) en diclorometano (10 mL) se enfrió en un baño de hielo, después se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,98 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,1 mL, 0,59 mmoles, 1,2 eq) seguido de 4-(dimetilamino)piridina (2,98 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma de color crema (185 mg, 0,32 mmoles, 65%).

LC/MS ($C_{27}H_{34}N_6O_3SiS_2$) 583 $[M+H]^+$; RT 1,45 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,77 – 3,65 (m, 2H), 2,73 – 2,61 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 – 1,12 (m, 2H), 1,11 – 1,03 (m, 2H), 0,96 – 0,86 (m, 2H), -0,13 (s, 9H).

<u>Etapa D</u>: 5-bromo-2-[(5-ciclopropil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió *N*-bromosuccinimida (62,2 mg, 0,35 mmoles, 1,1 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa C (185 mg, 0,32 mmoles, 1 eq) en diclorometano (10 mL). Después de 2,5 h, el disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (149 mg, 0,23 mmoles, 71%).

LC/MS ($C_{27}H_{33}BrN_6O_3SiS_2$) 663 $[M+H]^+$; RT 1,52 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75– 3,66 (m, 2H), 2,74 – 2,61 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,22 – 1,13 (m, 2H), 1,13 – 1,05 (m, 2H), 0,95 – 0,84 (m, 2H), -0,13 (s, 9H).

<u>Preparación 11e</u>: 5-Yodo-2-[metil(5-metil-6-{[(2*Z*)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una suspensión de *N*-metiltiourea (5 g, 55,5 mmoles, 1 eq) en etanol (80 mL), enfriada en hielo-agua, se añadió bromopiruvato de etilo (7,45 mL, 59,4 mmoles, 1,07 eq) lentamente. Después de 10 min, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Se añadió trietilamina (15,4 mL, 111 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró *in vacuo*, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x2), y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido beige (5,26 g, 28,2 mmoles, 51%).

LC/MS ($C_7H_{10}N_2O_2S$) 187 $[M+H]^+$; RT 0,85 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,73 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (4,6 g, 28,2 mmoles, 1 eq) y el producto de la Etapa A (5,26 g, 28,2 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (100 mL) se enfrió en un baño de hielo y se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 1,24 g, 31,1 mmoles, 1,1 eq) por partes. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadieron diclorometano y cloruro de amonio acuoso saturado formando un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, después se secó en vacío a 40 ºC durante 12 h para rendir el producto deseado como un sólido de color crema (4,24 g, 13,6 mmoles, 48%).

LC/MS ($C_{12}H_{13}ClN_4O_2S$) 313 $[M+H]^+$; RT 1,19 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,44 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,62 g, 0,68 mmoles, 0,05 eq) seguido de *N*,*N*-diisopropiletilamina (6,74 mL, 40,7 mmoles, 3 eq) a un matraz sellado que contenía el producto de la Etapa B (4,24 g, 13,6 mmoles, 1 eq), 2-aminobenzotiazol (2,44 g, 16,3 mmoles, 1,2 eq) y Xantphos (0,78 g, 1,36 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (250 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y el recipiente se selló y se calentó a 150 ºC durante 24 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 120 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido beige (3,05 g, 7,14 mmoles, 53%).

LC/MS ($C_{19}H_{18}N_6O_2S_2$) 427 $[M+H]^+$; RT 1,16 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,97 (s, 1H), 7,95 – 7,82 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,31 (q, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,33 (t, 3H).

<u>Etapa D</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una suspensión del producto de la Etapa C (3,05 g, 7,15 mmoles, 1 eq) en diclorometano (100 mL), enfriada hasta 0 ºC, se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,37 mL, 14,3 mmoles, 2 eq). Después de 10 min, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,51 mL, 8,58 mmoles, 1,2 eq) seguido de 4-(dimetilamino)piridina (43,7 mg, 0,36 mmoles, 0,05 eq) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, seguido de salmuera, después se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (1,38 g, 2,47 mmoles, 35%).

LC/MS ($C_{25}H_{32}N_6O_3SiS_2$) 557 $[M+H]^+$; RT 1,65 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,96 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,70 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 8,3, 6,9, 1,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 – 3,66 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99 – 0,879 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

<u>Etapa E</u>: 5-yodo-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió *N*-yodosuccinimida (0,05 mL, 2,25 g/mL, 0,54 mmoles, 1,5 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa D (200 mg, 0,36 mmoles, 1 eq) en diclorometano (6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (180 mg, 0,26 mmoles, 73%).

LC/MS ($C_{25}H_{31}IN_6O_3SiS_2$) 683 $[M+H]^+$; RT 1,73 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,88 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 – 3,69 (m, 2H), 2,48 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99 – 0,89 (m, 2H), -0,13 (s, 9H).

<u>Preparación 11f</u>: 5-Bromo-2-[(6-{[(2*Z*)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

<u>Etapa A</u>: 2-[(6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto de la Preparación 4b (1 g, 2,54 mmoles, 1 eq) y 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2,9 mmoles, 1,14 eq) se añadieron a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (116,5 mg, 0,13 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (147,2 mg, 0,25 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,5 mL, 7,63 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 100 ^oC durante 18 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (50 g de sílice) eluyendo con acetato de etilo al 50% en heptano proporcionó un sólido amarillo oscuro. La trituración con heptano (20 mL) proporcionó un sólido que se recogió por filtración, se lavó con heptano (2 x 10 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (995 mg, 1,88 mmoles, 74%) [mezcla de isómeros].

LC/MS ($C_{23}H_{28}N_6O_3SiS_2$) 529 $[M+H]^+$; RT 1,54 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,83 (s, 1H), 7,90 – 7,29 (m, 6H), 7,26 – 7,13 (m, 1H), 5,95 – 5,68 (m, 2H), 4,53 – 4,19 (m, 2H), 3,85 – 3,68 (m, 2H), 1,39 – 1,19 (m, 3H), 1,06 – 0,77 (m, 2H), 0,21 – -0,31 (m, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-bromo-2-[(6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió *N*-bromosuccinimida (45,2 mg, 0,25 mmoles, 1,3 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (100 mg, 0,19 mmoles, 1 eq) en diclorometano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 80% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (64,1 mg, 0,11 mmoles, 56%) [mezcla de isómeros].

LC/MS ($C_{23}H_{27}BrN_6O_3SiS_2$) 609 $[M+H]^+$; RT 1,47(LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,45 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 8,13 – 8,04 (m, 1H), 8,04 – 7,90 (m, 2H), 7,84 – 7,71 (m, 1H), 7,69 – 7,48 (m, 5H), 7,46 – 7,32 (m, 3H), 5,98 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 4,41 (qd, J = 7,1, 2,4 Hz, 4H), 3,87 – 3,74 (m, 4H), 1,43 (td, J = 7,1, 1,1 Hz, 6H), 1,03 (s, 2H), 1,08 – 0,98 (m, 2H), 0,26 – -0,36 (m, 18H).

<u>Preparación 12:</u> *terc*-butil-difenil-[2-[[3,5-dimetil-7-[[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]metil]-1-adamantil]oxi]etoxi]silano

<u>Etapa A</u>: ácido 3-bromo-5,7-dimetiladamantano-1-carboxílico

Después de agitar hierro (6,7 g, 120 mmoles) en bromo (30,7 mL, 600 mmoles, 5 eq) a 0 °C durante 1 h, se añadió ácido 3,5-dimetiladamantano-1-carboxílico (25 g, 1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 días. Después de la adición de EtOAc, la mezcla de reacción se trató cuidadosamente con una disolución saturada de tiosulfato de sodio a 0 °C y se agitó durante 15 min. Después de filtrar a través de una almohadilla de Celite y de lavar con EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de tiosulfato de sodio y salmuera, se secó, se concentró para proporcionar el producto deseado (34,28 g, 74,6 %), que se usó sin más purificación.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12,33 (br., 1H), 2,21 (s, 2H), 1,96/1,91 (d+d, 4H), 1,50/1,43 (d+d, 4H), 1,21/1,14 (dm+dm, 2H), 0,86 (s, 6H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 176,8, 66,8, 54,0, 48,7, 48,5, 45,7, 43,3, 35,5, 29,4; **HRMS-ESI** (m/z): [M-H]- calcd para $C_{13}H_{18}BrO_2$: 285,0496; encontrado 285,0498.

<u>Etapa B</u>: 3-bromo-5,7-dimetil-1-adamantil-metanol

Al producto de la Etapa A (34,3 g, 119 mmoles) en THF (77,6 mL) se añadió lentamente una disolución 1 M de BH_3-THF en THF (358 mL, 3 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Después de la adición de metanol y de agitar durante 30 min, la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) rindió el producto deseado (16,19 g, 49,6%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 4,51 (t, 1H), 3,05 (d, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,91 (s, 4H), 1,19/1,09 (d+d, 2H), 1,19/1,05 (d+d, 4H), 0,85 (s, 6H) **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 70,4, 68,9, 54,9, 49,8, 49,3, 43,8, 41,4, 35,7, 29,7; **HRMS-ESI** (m/z): [M-Br]- calcd para $C_{13}H_{21}O$: 193,1598 encontrado: 193,1589.

***Etapa C*: 1-[3-bromo-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]pirazol**

Al producto de la Etapa B (16,19 g, 59,26 mmoles) y 1*H*-pirazol (4,841 g, 1,2 eq) en tolueno (178 mL) se añadió (cianometileno)tributilfosforano (18,64 mL, 1,2 eq) en una parte y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) rindió el producto deseado (17,88 g, 93%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7,63 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,92-1,02 (m, 12H), 0,83 (s, 6H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 139,0, 131,8, 105,2, 67,7, 61,4, 54,4/48,8/44,6, 50,4, 35,7, 29,6; **HRMS-ESI** (m/z): [M]+ calcd para $C_{16}H_{23}BrN_2$: 322,1045 encontrado: 322,1014.

***Etapa D*: 5-metil-1-[[-3-bromo-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]pirazol**

A la disolución del producto de la Etapa C (17,88 g, 55,3 mmoles) en THF (277 mL) se añadió butil litio (2,5 M en THF, 66 mL, 3 eq) a -78 °C, entonces, después de 1 h, se añadió yodometano (17,2 mL, 5 eq). Después de 10 min, la mezcla de reacción se paró con una disolución saturada de NH_4Cl, se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (18,7 g, 100 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7,31 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,89/1,85 (d+d, 4H), 1,23/1,15 (d+d, 4H), 1,16/1,05 (d+d, 2H), 0,83 (s, 6H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 139,2, 138,0, 105,2, 67,8, 57,8, 54,4, 50,6, 48,8, 44,8, 41,5, 35,7, 29,6, 11,8; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{17}H_{26}BrN_2$: 337,1279 encontrado: 337,1289.

***Etapa E*: 2-[[3,5-dimetil-7-[(5-metilpirazol-1-il)metil]-1-adamantil]oxi]etanol**

La mezcla del producto de la Etapa D (18,7 g, 55,3 mmoles), etilen glicol (123 mL, 40 eq), y DIPEA (48,2 mL, 5 eq) se agitó a 120 °C durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (18,5 g, 105 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7,29 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,45 (t, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,39 (q, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,34 (s, 2H), 1,27/1,21 (d+d, 4H), 1,13/1,07 (d+d, 4H), 1,04/0,97 (d+d, 2H), 0,84 (s, 6H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 139,0, 137,8, 105,1, 74,0, 62,1, 61,5, 58,5, 50,1, 47,0, 46,1, 43,3, 39,7, 33,5, 30,2, 11,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{19}H_{31}N_2O_2$: 319,2386 encontrado: 319,2387.

<u>Etapa F</u>: terc-butil-difenil-[2-[[3,5-dimetil-7-[(5-metilpirazol-1-il)metil]-1-adamantil]oxi]etoxi]silano

A la mezcla del producto de la Etapa E (17,6 g, 55,3 mmoles) e imidazol (5,65 g, 1,5 eq) en DCM (150 ml) se añadió *terc*-butil-cloro-difenil-silano (18,6 g, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) rindió el producto deseado (27,0 g, 87,8 %).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7,72-7,34 (m, 10H), 7,29 (d, 1H), 5,99 (br., 1H), 3,78 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,33 (s, 2H), 1,26/1,18 (d+d, 4H), 1,12/1,06 (d+d, 4H), 1,03/0,96 (d+d, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,82 (s, 6H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 139,0, 137,8, 105,1, 74,2, 64,4, 61,7, 58,5, 50,0, 46,9, 46,0, 43,4, 39,6, 33,5, 30,1, 27,1, 19,3, 11,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{35}H_{49}N_2O_2Si$: 557,3563 encontrado: 557,3564.

<u>Etapa G</u>: terc-butil-difenil-[2-[[3-[(4-yodo-5-metil-pirazol-1-il)metil]-5,7-dimetil-1-adamantil]oxi]etoxi]silano

A la disolución del producto de la Etapa F (27,0 g, 48,56 mmoles) en DMF (243 mL) se añadió *N*-yodosuccinimida (13,6 g, 1,25 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después de diluir con agua, la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de tiosulfato de sodio y salmuera, se secaron, y se concentraron para rendir el producto deseado (30,1g, 90 %).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7,68-7,37 (m, 10H), 7,45 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (s, 2H), 1,26/1,17 (d+d, 4H), 1,12/1,05 (d+d, 4H), 1,00/0,96

(d+d, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,82 (s, 6H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 142,5, 140,8, 133,7, 64,4, 61,7, 60,3, 59,9, 49,9, 46,8, 45,9, 43,2, 39,7, 33,5, 30,1, 27,1, 19,3, 12,2; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{35}H_{48}IN_2O_2Si$: 683,2530 encontrado: 683,2533.

<u>Etapa H</u>: terc-butil-difenil-[2-[[3,5-dimetil-7-[[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]metil]-1-adamantil]oxi]etoxi]silano

Al producto de la Etapa G (17,5 g, 25,6 mmoles) en THF (128 mL) se añadió cloro(isopropil)magnesio-LiCl (1,3 M en THF, 24 mL, 1,2 eq) a 0 °C, se agitó durante 40 min, se trató con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (15,7 mL, 3 eq), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después de diluir con una disolución saturada de NH_4Cl y de extraer con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (15,2 g, 86,9 %).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7,65 (dm, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (tm, 2H), 7,40 (tm, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,35-0,94 (m, 12H), 1,24 (s, 12H), 0,97 (s, 9H), 0,83 (s, 6H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 146,9, 144,3, 135,6, 130,2, 128,2, 104,7, 83,0, 74,2, 64,4, 61,7, 58,4, 30,1, 27,1, 25,2, 19,3, 12,0; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{41}H_{60}BN_2O_4Si$: 683,4415 encontrado: 683,4423.

<u>Preparación 13:</u> **3-bromo-6-(metilamino)piridina-2-carboxilato de metilo**

<u>Etapa A</u>*: *6-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-3-bromo-piridina-2-carboxilato de metilo

A 6-amino-3-bromo-piridina-2-carboxilato de metilo (25,0 g, 108,2 mmoles) y DMAP (1,3 g, 0,1 eq) en DCM (541 mL) se añadió Boc_2O (59,0 g, 2,5 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h. Después de la adición de una disolución saturada de $NaHCO_3$ y de extraer con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para obtener el producto deseado (45,0 g, 72,3%).

LC/MS ($C_{17}H_{23}BrN_2O_6Na$) 453 $[M+H]^+$.

<u>Etapa B:</u> 3-bromo-6-(terc-butoxicarbonilamino)piridina-2-carboxilato de metilo

Al producto de la Etapa A (42,7 g, 74,34 mmoles) en DCM (370 mL) se añadió TFA (17,1 mL, 3 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Después de lavar con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron,

y se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y EtOAc como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (28,3 g, 115,2%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10,29 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,46 (s, 9H) **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165,6, 153,1, 151,8/148,3, 143,5, 116,3, 109,2, 53,2, 28,4, **LC/MS** ($C_{12}H_{15}BrN_2O_4Na$) 353 $[M+H]^+$.

<u>Etapa C</u>: 3-bromo-6-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]piridina-2-carboxilato de metilo

Al producto de la Etapa B (2,96 g, 8,93 mmoles) en acetona (45 mL) se añadió Cs_2CO_3 (8,7 g, 3 eq) y yodometano (0,67 mL, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Después de diluir con agua y de extraer con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (3,5 g, 112%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8,13 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165,5, 153,6, 153,6, 147,5, 142,8, 122,5, 111,3, 82,0, 53,3, 34,3, 28,2; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{13}H_{18}BrN_2O_4$: 345,0450 encontrado: 345,0429.

<u>Etapa D</u>: 3-bromo-6-(metilamino)piridina-2-carboxilato de metilo

El producto de la Etapa C (3,0 g, 8,9 mmoles) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (90 mL) se agitó a 100 °C durante 18 h. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y EtOAc como eluyentes) rindió el producto deseado (2,1 g, 96%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7,63 (d, 1H), 7,04 (q, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,73 (d, 3H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166,6, 158,2, 148,2, 141,3, 112,1, 101,3, 52,9, 28,3; **HRMS-ESI** (m/z): [M]+ calcd para $C_8H_9BrN_2O_2$: 243,9847 encontrado: 243,9843.

<u>Preparación 14:</u> 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]piridina-2-carboxilato de metilo

<u>Etapa A</u>: 3-[1-[[3-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-(metilamino)piridina-2-carboxilato de metilo

La mezcla del producto de la **Preparación 13** (2,07 g, 8,45 mmoles), el producto de la **Preparación 12** (6,9 g, 1,2 eq), Cs_2CO_3 (8,26 g, 3 eq), y $Pd(AtaPhos)_2Cl_2$ (374 mg, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (51 mL) y agua (8,5 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. La purificación por

cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y EtOAc como eluyentes) rindió el producto deseado (4,5 g, 74%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7,66 (dm, 4H), 7,47-7,38 (m, 6H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,78 (q, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 2,77 (d, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,35 (s, 2H), 1,27/1,20 (d+d, 4H), 1,14/1,09 (d+d, 4H), 1,05/0,97 (d+d, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,84 (s, 6H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 140,1, 137,4, 135,6, 130,2/128,3, 109,8, 74,2, 64,4, 61,7, 58,9, 52,2, 50,0, 46,9, 46,0, 43,4, 39,8, 33,5, 30,1, 28,4, 27,1, 10,8; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{43}H_{57}N_4O_4Si$: 721,4149 encontrado: 721,4148.

<u>Etapa B</u>: ***3-[1-[[3-[2-[terc-butil(difenil)silyl]oxietoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]piridina-2-carboxilato de metilo***

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la Etapa A a reflujo durante 18 h, se obtuvieron 4,7 g (86 %) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7,78 (dm, 1H), 7,69-7,36 (m, 10H), 7,63 (q, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 2,36 (d, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,40-0,94 (m, 12H), 0,97 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 0,85 (s, 6H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{61}H_{79}N_8O_5SSi_2$: 1091,5433 encontrado: 1091,5426.

<u>Etapa C</u>: ***3-[1-[[3-(2-hydroxietoxi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]piridina-2-carboxilato de metilo***

Al producto de la Etapa B (1,0 g, 0,916 mmoles) en THF (9 mL) se añadió una disolución 1 M de TBAF en THF (1,0 mL, 1,1 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después de parar con una disolución saturada de NH_4Cl y de extraer con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM y MeOH como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (752 mg, 96%).

^{1}H RMN (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7,79 (dm, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,46 (t, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,42-0,96 (m, 12H), 0,92 (m, 2H), 0,86 (s, 6H), -0,10 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]+ calcd

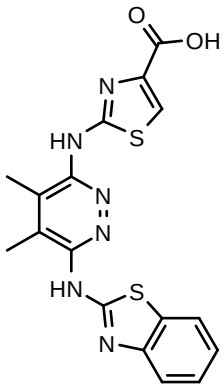
para $C_{45}H_{61}N_8O_5SSi$: 853,4255 encontrado: 853,4256.

<u>Etapa D</u>: 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]piridina-2-carboxilato de metilo

Al producto de la Etapa C (752 mg, 0,88 mmoles) y trietilamina (0,5 mL, 4 eq) en DCM (4,4 mL) se añadió *p*-tolilsulfonil-4-metilbencenosulfonato (575,4 mg, 1,76 mmoles, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y EtOAc como eluyentes) rindió el producto deseado (722 mg, 81%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7,79 (dm, 1H), 7,76 (dm, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,46 (dm, 2H), 7,43 (td, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,25 (td, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,31-0,94 (m, 12H), 0,92 (t, 2H), 0,83 (s, 6H), -0,10 (s, 9H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 141,2, 137,5, 130,6, 128,1, 127,2, 123,4, 123,4, 123,1, 114,7, 112,0, 72,9, 71,5, 66,7, 58,8, 58,4, 52,6, 36,6, 30,1, 21,6, 17,8, 17,4, 10,8, -0,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{52}H_{67}N_8O_7S_2Si$: 1007,4343 encontrado: 1007,4344.

<u>Ejemplo 1</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (71 mg, 0,41 mmoles, 1,2 eq), el producto de la Preparación 9a (100 mg, 0,34 mmoles, 1 eq), Xantphos (19,9 mg, 0,03 mmoles, 0,1 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (15,8 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq) y carbonato de cesio (134,5 mg, 0,41 mmoles, 1,2 eq). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió tolueno (6 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 mins), después se calentó a 180 ºC durante 1,5 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y salmuera (50 mL), y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado (63 mg, 0,15 mmoles, 43%).

LC/MS ($C_{19}H_{18}N_6O_2S_2$) 427 $[M+H]^+$; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,99 (s, 1H), 10,87 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,37 (t, J = 7,59 Hz, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,30 (q, J = 7,10 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,11 Hz, 3H).

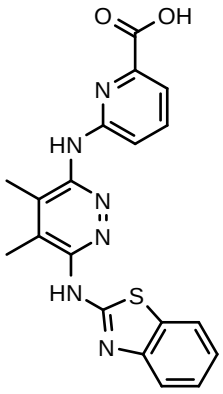
<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (38 mg, 0,09 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (90 μL, 0,18 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se calentó a 40 ºC durante 1 h, y finalmente a

80 ºC durante 1 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se repartió entre acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL) ajustando a pH 6. La fase acuosa se concentró *in vacuo* y el residuo se trituró con agua y se recogió por filtración. El lavado con agua, dietil éter, después diclorometano, y el secado en vacío rindió el producto deseado como un sólido naranja (14 mg, 0,04 mmoles, 39%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{17}H_{15}N_6O_2S_2$: 399,0692, encontrado 399,0729.

<u>Ejemplo 2</u>: Ácido 6-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)piridina-2-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 6-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)piridina-2-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió 6-aminopiridina-2-carboxilato de etilo (171 mg, 1,03 mmoles, 1,5 eq), el producto de la Preparación 9a (200 mg, 0,69 mmoles, 1 eq), Xantphos (39,8 mg, 0,07 mmoles, 0,1 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (31,5 mg, 0,03 mmoles, 0,05 eq) y carbonato de cesio (336 mg, 1,03 mmoles, 1,5 eq). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió tolueno (5 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 mins), después se calentó a 180 °C durante 3 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de una almohadilla pequeña de sílice. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en hexano rindió el compuesto deseado como un sólido amarillo vidrioso (55 mg, 0,13 mmoles, 19%).

LC/MS ($C_{21}H_{20}N_6O_2S$) 421 $[M+H]^+$; RT 1,17 (LCMS-V-B1)

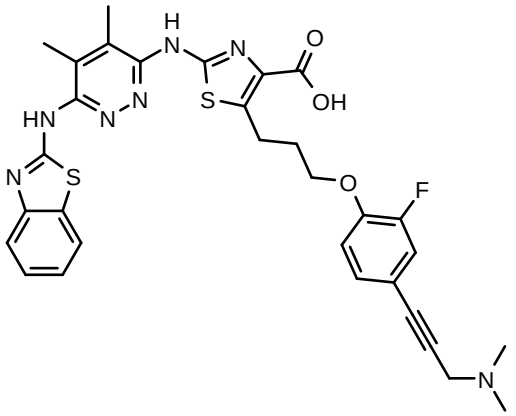
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,91 (br s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,32, 8,47 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,73 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,32 (q, J = 7,13 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,10 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido* 6-*({6-[1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)piridina-2-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (50 mg, 0,12 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,12 mL, 0,24 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, el disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo se trituró con agua y se recogió por filtración para rendir el producto deseado como un sólido naranja (9 mg, 0,02 mmoles, 19%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{19}H_{17}N_6O_2S$: 393,1128, encontrado 393,1163.

<u>Ejemplo 3</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9a (376 mg, 1,29 mmoles, 1,5 eq), el producto de la Preparación 3u (350 mg, 0,86 mmoles, 1 eq), carbonato de cesio (394 mg, 1,21 mmoles, 1,4 eq), Xantphos (49,9 mg, 0,09 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (39,5 mg, 0,04 mmoles, 0,05 eq). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió trifluorotolueno (10 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 mins), después se calentó a 180 °C durante 1 h bajo irradiación de

microondas. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 43g RediSep) eluyendo con acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un vidrio amarillo brillante (266 mg, 0,4 mmoles, 47%).

LC/MS ($C_{33}H_{34}FN_7O_3S_2$) 660 $[M+H]^+$; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

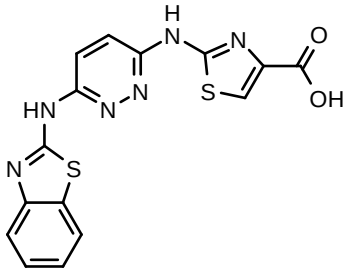
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,31 (br s, 1H), 10,81 (br s, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,11 (m, 3H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,14 (q, J = 7,2, 6,5 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (266 mg, 0,4 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,4 mL, 0,81 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se concentró *in vacuo* y se trituró con agua (10 mL). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo brillante (209 mg, 0,33 mmoles, 82%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{31}H_{31}FN_7O_3S_2$: 632,1908, encontrado 632,1914.

<u>Ejemplo 4</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un matraz secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9b (500 mg, 1,9 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (393 mg, 2,28 mmoles, 1,2 eq), carbonato de

cesio (930 mg, 2,85 mmoles, 1,5 eq), Xantphos (110 mg, 0,19 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (87,1 mg, 0,1 mmoles, 0,05 eq). El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3) y después se añadió tolueno (20 mL). La mezcla se purgó después con nitrógeno (15 mins), después se calentó a 180 ºC durante 1,5 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se repartió entre diclorometano (200 mL) y agua (200 mL) y la fase orgánica se concentró *in vacuo*. El material crudo se trituró con diclorometano y se filtró, se lavó con diclorometano y se secó para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (417 mg, 1,05 mmoles, 55%).

LC/MS ($C_{17}H_{14}N_6O_2S_2$) 397 $[M+H]^+$; RT 1,20 (LCMS-V-B1)

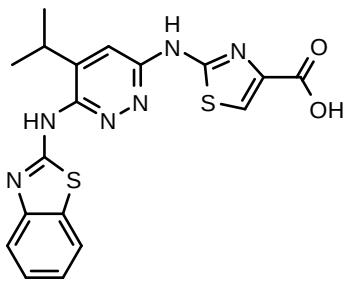
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,86 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (417 mg, 1,05 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (1,05 mL, 2,09 mmoles, 2 eq) y la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se trituró con acetona, seguido de una mezcla 1:1 de *iso*-propanol / agua. El sólido se recogió por filtración y se secó *in vacuo* para rendir el producto deseado como un sólido marrón (161 mg, 0,43 mmoles, 42%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{15}H_{11}N_6O_2S_2$: 371,0379, encontrado 371,0404.

<u>Ejemplo 5</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-(propan-2-il)piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-(propan-2-il)piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9cb (367 mg, 1,2 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (249 mg, 1,44 mmoles, 1,2 eq), carbonato de cesio (589 mg, 1,81 mmoles, 1,5 eq), Xantphos (69,7 mg, 0,12 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (55,1 mg, 0,06 mmoles, 0,05 eq). El vial se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3) y después se añadió tolueno (10 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (15 min), después se calentó a 180 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo brillante (303 mg, 0,69 mmoles, 57%).

LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; RT 1,39 (LCMS-V-B1)

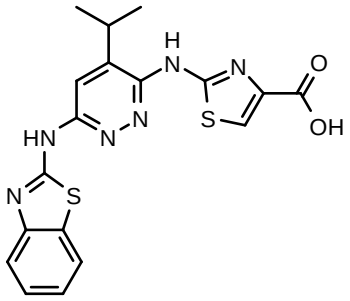
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,03 (d, J = 233,3 Hz, 1H), 11,72 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 – 7,09 (m, 5H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,33 (s, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-(propan-2-il)piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (300 mg, 0,68 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,68 mL, 1,36 mmoles, 2 eq) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2M. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en vacío para rendir un sólido marrón (130 mg, 0,32 mmoles, 46%) [como una sal del ácido clorhídrico].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$: 413,0849, encontrado 413,0885.

<u>Ejemplo 6</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-(propan-2-il)piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-(propan-2-il)piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un matraz secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9ca (500 mg, 1,64 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (339 mg, 1,97 mmoles, 1,2 eq), Xantphos (94,9 mg, 0,16 mmoles, 0,1 eq), carbonato de cesio (802 mg, 2,46 mmoles, 1,5 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (75,1 mg, 0,08 mmoles, 0,05 eq). El vial se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3) y después se añadió tolueno (20 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 min), después se calentó a 200 °C durante 1,5 h bajo irradiación de microondas. Se añadieron más Xantphos (94,9 mg, 0,16 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (75,1 mg, 0,08 mmoles, 0,05 eq), la mezcla se purgó con nitrógeno (10 min), después se calentó a 180 °C durante 3 h bajo irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 55% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido naranja (147 mg, 0,33 mmoles, 20%).

LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; RT 1,35 (LCMS-V-B1)

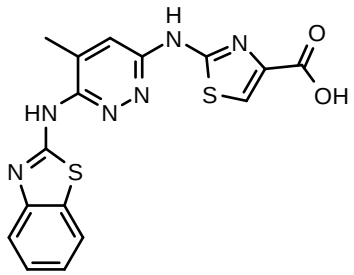
<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-(propan-2-il)piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (147 mg, 0,33 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,33 mL, 0,67 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se recogió en agua y se acidificó hasta pH 6. El acuoso se extrajo con acetato de etilo, y los orgánicos se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La

purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 4,3g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (7 mg, 0,02 mmoles, 5%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$: 413,0849, encontrado 413,0886.

<u>Ejemplo 7</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9db (400 mg, 1,45 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (373 mg, 2,17 mmoles, 1,5 eq), carbonato de cesio (706 mg, 2,17 mmoles, 1,5 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (66,2 mg, 0,07 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (83,6 mg, 0,14 mmoles, 0,1 eq). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió tolueno (15 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (5 min), después se calentó a 150 °C durante 2 h bajo irradiación de microondas. Se añadieron más 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (375 mg, 2,17 mmoles, 1,5 eq), Xantphos (83,6 mg, 0,14 mmoles, 0,1 eq), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (66,2 mg, 0,07 mmoles, 0,05 eq), la mezcla se purgó con nitrógeno (5 min), después se calentó a 180 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 4,3g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado (169 mg, 0,41 mmoles, 28%).

LC/MS ($C_{18}H_{16}N_6O_2S_2$) 413 $[M+H]^+$; RT 1,27 (LCMS-V-B1)

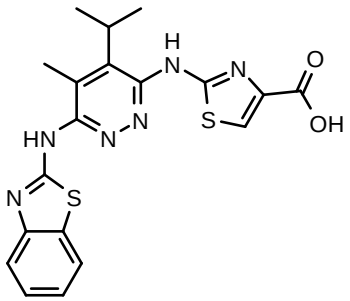
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,81 (s, 1H), 11,04 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una suspensión agitada del producto de la Etapa A (169 mg, 0,41 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,49 mL, 0,49 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se suspendió en una mezcla 2:1 de isopropanol / agua y se agitó durante 30 min. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo brillante (17 mg, 0,04 mmoles, 11%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{16}H_{13}N_6O_2S_2$: 385,0536, encontrado 385,0567.

<u>Ejemplo 8</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metil-4-(propan-2-il)piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metil-4-(propan-2-il)piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9ea (300 mg, 0,94 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (243 mg, 1,41 mmoles, 1,5 eq), carbonato de cesio (460 mg, 1,41 mmoles, 1,5 eq), Xantphos (218 mg, 0,38 mmoles, 0,4 eq), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (172,4 mg, 0,18 mmoles, 0,2 eq). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió tolueno (4 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (15 mins), después se calentó a 180 °C durante 2 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se adsorbió en isolute. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 4,3g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado (22 mg, 0,05 mmoles, 5%).

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$) 455 $[M+H]^+$; RT 1,42 (LCMS-V-B1)

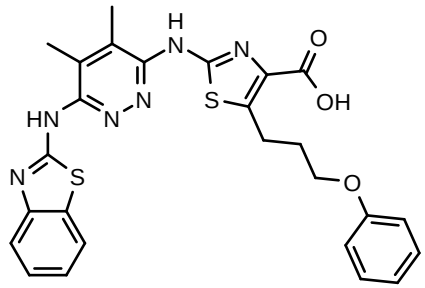
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,35 (d, 6H), 1,32 (t, 3H).

***Etapa B*: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metil-4-(propan-2-il)piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una disolución del producto de la Etapa A (22 mg, 0,05 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (50 µL, 0,1 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se recogió de nuevo en agua (2 mL) y el pH se ajustó a 6. Los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (20 mL), se secaron (sulfato de magnesio), se concentraron *in vacuo* y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido naranja claro (19 mg, 0,04 mmoles, 92%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{19}H_{19}N_6O_2S_2$: 427,1005, encontrado 427,1043.

Ejemplo 9: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



***Etapa A*: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9a (45,7 mg, 0,16 mmoles, 1 eq), el producto de la Preparación 3v (48,2 mg, 0,16 mmoles, 1 eq), Xantphos (9,1 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (7,2 mg, 0,01 mmoles, 0,05 eq) y carbonato de cesio (61,5 mg, 0,19 mmoles, 1,2 eq). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3) y después se añadió tolueno (2 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 mins), después se calentó a 180 ^oC durante 2 h bajo irradiación de microondas. La reacción

se repartió entre acetato de etilo y agua, después se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% in rindió el producto deseado como un vidrio marrón (19,2 mg, 0,03 mmoles, 22%).

LC/MS ($C_{28}H_{28}N_6O_3S_2$) 561 $[M+H]^+$; RT 1,51 (LCMS-V-B1)

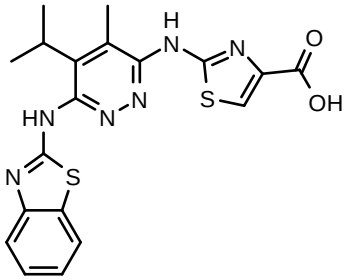
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,81 (br s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,00 - 6,89 (m, 3H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (q, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (19 mg, 0,03 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (14,2mg, 0,34 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. Después de dejar que se enfriara hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se trituró con agua y el producto crudo se recogió por filtración. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa (método de HPLC-V-A2) rindió el producto deseado como un sólido beige (3,5 mg, 6,6 μmoles, 19%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{26}H_{25}N_6O_3S_2$: 533,1424, encontrado 533,1460.

<u>Ejemplo 10</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5-(propan-2-il)piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5-(propan-2-il)piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9eb (114 mg, 0,36 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (92,4 mg, 0,54 mmoles, 1,5 eq),

carbonato de cesio (175 mg, 0,54 mmoles, 1,5 eq), Xantphos (41,4 mg, 0,07 mmoles, 0,2 eq), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (32,7 mg, 0,04 mmoles, 0,1 eq). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió tolueno (4 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (15 mins), después se calentó a 180 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 4,3g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 70% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (20 mg, 0,04 mmoles, 12%).

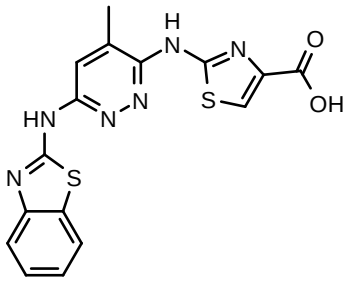
LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$) 455 $[M+H]^+$; RT 1,45 (LCMS-V-B1).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5-(propan-2-il)piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (20 mg, 0,04 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (0,5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (3,69 mg, 0,09 mmoles, 2 eq) y la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El producto se recogió en agua (3 mL), se acidificó hasta pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1M y se extrajo con 19:1 diclorometano / isopropanol. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo* para rendir el producto deseado como un sólido amarillo crujiente (13,5 mg, 0,03 mmoles, 72%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{19}H_{19}N_6O_2S_2$: 427,1005, encontrado 427,1043.

<u>Ejemplo 11</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9da (240 mg, 0,87 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (224 mg, 1,3 mmoles, 1,5 eq), carbonato de cesio (424 mg, 1,3 mmoles, 1,5 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (39,7 mg, 0,04 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (50,2 mg, 0,09 mmoles, 0,1 eq). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió tolueno (15 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (5 min), después se calentó a 180 °C durante 3 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 26g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua para rendir el producto deseado como un sólido marrón (44 mg, 0,11 mmoles, 12%).

LC/MS ($C_{18}H_{16}N_6O_2S_2$) 413 $[M+H]^+$; RT 1,24 (LCMS-V-B1)

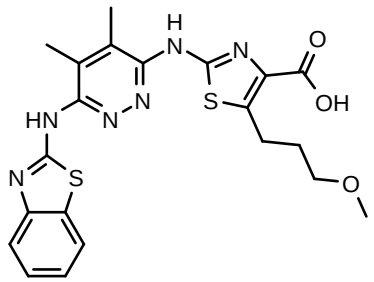
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,61 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (44 mg, 0,11 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,21 mL, 0,21 mmoles, 2 eq) y la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo*. El sólido se trituró con 4:1 isopropanol / agua (4 mL) y se agitó durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con más isopropanol frío (3 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido marrón (33 mg, 0,09 mmoles, 80%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{16}H_{13}N_6O_2S_2$: 385,0536, encontrado 385,0572.

<u>Ejemplo 12</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(3-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(3-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9a (260 mg, 0,89 mmoles, 1 eq), el producto de la Preparación 3w (219 mg, 0,89 mmoles, 1 eq), Xantphos (51,8 mg, 0,09 mmoles, 0,1 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (41 mg, 0,04 mmoles, 0,05 eq) y carbonato de cesio (350 mg, 1,07 mmoles, 1,2 eq). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió tolueno (5 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 min), después se calentó a 180 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, después se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (72,5 mg, 0,15 mmoles, 16%).

LC/MS ($C_{23}H_{26}N_6O_3S_2$) 499 $[M+H]^+$; RT 1,38 (LCMS-V-B1)

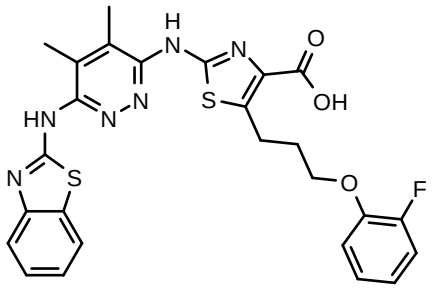
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,76 (br s, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,37 (td, J = 8,1, 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,21 – 3,12 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,96 – 1,84 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(3-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (72,5 mg, 0,15 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (12,2 mg, 0,29 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo resultante se trituró con agua, después se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido marrón (40,9 mg, 0,09 mmoles, 60%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{21}H_{23}N_6O_3S_2$: 471,1268, encontrado 471,1306.

<u>Ejemplo 13</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9a (162 mg, 0,56 mmoles, 1 eq), el producto de la Preparación 3x (181 mg, 0,56 mmoles, 1 eq), Xantphos (36,0 mg, 0,06 mmoles, 0,11 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (25,6 mg, 0,03 mmoles, 0,05 eq) y carbonato de cesio (243 mg, 0,75 mmoles, 1,34 eq). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadieron tolueno (4 mL) y dimetilformamida (1 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 min), después se calentó a 180 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un vidrio marrón (76,1 mg, 0,13 mmoles, 24%).

LC/MS ($C_{28}H_{27}FN_6O_3S_2$) 579 $[M+H]^+$; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,78 (br s, 1H), 7,89 (brs, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,08 (m, 4H), 7,00 - 6,86 (m, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

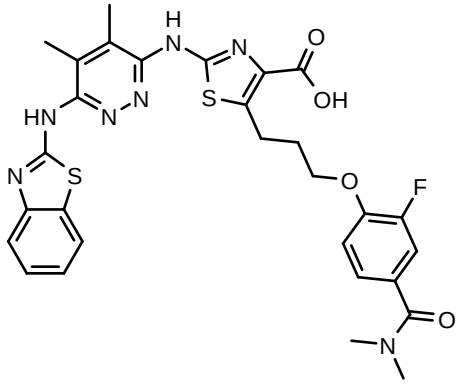
<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (76 mg, 0,13 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (11,02 mg, 0,26 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió un material que se purificó adicionalmente por HPLC

preparativa en fase inversa (método de HPLC-V-A2) para rendir el producto deseado como un sólido beige (7,2 mg, 0,01 mmoles, 10%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{26}H_{24}FN_6O_3S_2$: 551,1330, encontrado 551,1368.

<u>Ejemplo 14</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-{3-[4-(dimetilcarbamoil)-2-fluorofenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-{3-[4-(dimetilcarbamoil)-2-fluorofenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9a (143 mg, 0,49 mmoles, 1 eq), el producto de la Preparación 3y (199 mg, 0,49 mmoles, 1 eq), Xantphos (28,5 mg, 0,05 mmoles, 0,1 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (22,5 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq) y carbonato de cesio (192 mg, 0,59 mmoles, 1,2 eq). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadieron tolueno (4 mL) y dimetilformamida (1 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 min), después se calentó a 180 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua seguido de salmuera. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio marrón (60 mg, 0,09 mmoles, 19%).

LC/MS ($C_{31}H_{32}FN_7O_4S_2$) 650 $[M+H]^+$; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

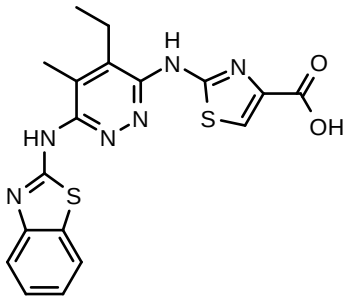
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,77 (br s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 4H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,97 – 2,94 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (q, J = 7,3, 6,9 Hz, 2H), 1,29 (t, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-{3-[4-(dimetilcarbamoil)-2-fluorofenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (60 mg, 0,09 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano se añadió monohidrato de hidróxido de litio (19,4 mg, 0,46 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se trituró con agua, seguido de etanol, después se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (método de HPLC-V-A2) para rendir el producto deseado como un sólido marrón (11,6 mg, 0,02 mmoles, 20%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{29}H_{29}FN_7O_4S_2$: 622,1701, encontrado 622,1740.

<u>Ejemplo 15</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-etil-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-etil-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9fa (400 mg, 1,31 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (316 mg, 1,84 mmoles, 1,4 eq), carbonato de cesio (599 mg, 1,84 mmoles, 1,4 eq), Xantphos (75,9 mg, 0,13 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (60,1 mg, 0,07 mmoles, 0,05 eq). El vial se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió tolueno (15 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 mins), después se calentó a 200 °C durante 2 h bajo irradiación de microondas. La reacción se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado (70 mg, 0,16 mmoles, 12%).

LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

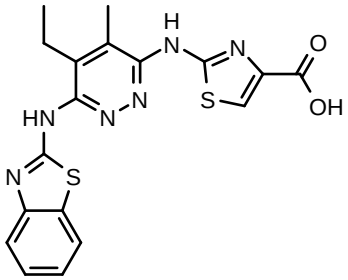
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 10,88 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,93 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-etil-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (70 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,32 mL, 0,32 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se suspendió después en agua y el pH se ajustó a 6, después se volvió a concentrar. El sólido se trituró con isopropanol más unas pocas gotas de agua, después se recogió por filtración, se lavó con isopropanol, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido marrón (38,8 mg, 0,09 mmoles, 59%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{18}H_{15}N_6O_2S_2$: 411,0703, encontrado 411,0707.

<u>Ejemplo 16</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-etil-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-etil-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9fb (300 mg, 0,98 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (220 mg, 1,28 mmoles, 1,3 eq), carbonato de cesio (449 mg, 1,38 mmoles, 1,4 eq), Xantphos (57 mg, 0,1 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (45,1 mg, 0,05 mmoles, 0,05 eq). El vial se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió tolueno (15 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 mins), después se calentó a 200 °C durante 2 h bajo irradiación de microondas. La reacción se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con acetonitrilo al 5 –

95% en agua para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (54 mg, 0,12 mmoles, 12%).

LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; RT 1,38 (LCMS-V-B1)

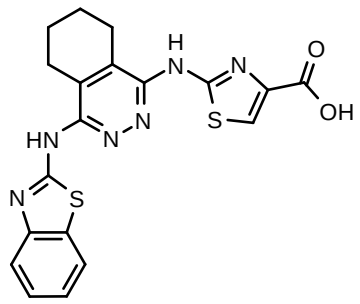
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,98 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,92 (q, J = 7,5, 7,1 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

***Etapa B*: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-etil-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una disolución del producto de la Etapa A (54 mg, 0,12 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,12 mL, 0,25 mmoles, 2 eq) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y después se suspendió en agua y el pH se ajustó a 5-6 antes de volver a concentrar *in vacuo*. El sólido crudo se trituró con agua, se agitó durante 30 min, después se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (28,9 mg, 0,07 mmoles, 57%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$: 413,0849, encontrado 413,0848.

Ejemplo 17: Ácido 2-[[4-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il]amino]tiazol-4-carboxílico



***Etapa A*: 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-amina**

La mezcla de 4,0 g de 1,4-dibromo-5,6,7,8-tetrahidroftalazina (13,7 mmoles) en 50 mL de una disolución al 25% de NH_3 en agua se mantuvo a 100 °C durante 18 h. Después de concentrar, el residuo se recogió en metanol, se trató con carbón, se agitó, se filtró, se concentró, se recogió en EtOAc, se lavó con una disolución al 10% de NaOH, se secó en $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para proporcionar 1,28 g (41%) del producto deseado.

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_8H_{11}BrN_3$: 228, 230, encontrado: 228, 230.

<u>Etapa B</u>: N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-1,3-benzotiazol-2-amina

La mezcla de 1,05 g del producto de la *Etapa A* (4,6 mmoles, 1 eq.), 1,8 g de 2-bromo-1,3-benzotiazol (8,4 mmoles, 1,8 eq.), 736 mg de hidruro de sodio (suspensión al 60%, 18,4 mmoles, 3,6 eq.) en 80 mL de 1,4-dioxano se mantuvo a reflujo durante 0,5 h. Después de enfriar y parar con metanol, la mezcla se concentró, se trató con agua, se retiró por filtración y se secó. El sólido se trituró in EtOAc, se retiró por filtración y se secó para proporcionar 1,56 g (94%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,51 (br., 1H), 7,83 (d, 1H), 7,53 (brd., 1H), 7,38 (td, 1H), 7,22 (td, 1H), 2,75/2,62 (m+m, 4H), 1,79 (m, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 126,6, 122,9, 122,2, 28,8/24, 21,4/21,1; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{15}H_{14}BrN_4S$: 361,0117, encontrado: 361,0107.

<u>Etapa C</u>: 2-[[4-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

La mezcla de 120 mg del producto de la *Etapa B* (0,33 mmoles, 1 eq.), 57 mg de 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (0,33 mmoles, 1 eq.), 12 mg de $Pd_2(dba)_3$ (0,013 mmoles, 0,04 eq.), 19 mg de Xantphos (0,033 mmoles, 0,1 eq.), y 217 mg de Cs_2CO_3 (0,66 mmoles, 2 eq.) en 10 mL de trifluorometilbenceno se mantuvo a 200 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 31 mg (21%) del producto deseado.

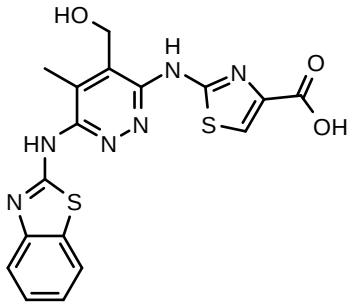
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,90 (s, 1H), 7,86 (br., 1H), 7,55 (br., 1H), 7,36 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,31 (q, 2H), 2,75 (br., 4H), 1,81 (br., 4H), 1,33 (t, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz DMSO-d_6) δ ppm 126,3, 122,5, 121,5; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{21}H_{21}N_6O_2S_2$: 453,1162, encontrado: 453,1151.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[4-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il]amino]tiazol-4-carboxílico

La mezcla de 31 mg del producto de la *Etapa C* (0,069 mmoles, 1 eq.), 5,8 mg de $LiOH \times H_2O$ (2 eq.), y 8 gotas de agua en 10 mL de 1,4-dioxano se mantuvo a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 24 mg (83%) del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$: 425,0849, encontrado: 425,0854.

<u>Ejemplo 18</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-(hidroximetil)-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-[(benciloxi)metil]-5-metilpiridin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9ga (176 mg, 0,44 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (115 mg, 0,67 mmoles, 1,5 eq), carbonato de cesio (202 mg, 0,62 mmoles, 1,4 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (40,6 mg, 0,04 mmoles, 0,1 eq) y Xantphos (12,8 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq). El vial se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió tolueno (15 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (5 mins), después se calentó a 180 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 24g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua para rendir el producto deseado (82 mg, 0,15 mmoles, 35%).

LC/MS ($C_{26}H_{24}N_6O_3S_2$) 533 $[M+H]^+$; RT 1,44 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,91 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 6H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa A (72 mg, 0,14 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de tricloruro de boro 1M (0,68 mL, 0,68 mmoles, 5 eq). La mezcla después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se paró por la adición de metanol y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se trituró con diclorometano, se filtró, se lavó con diclorometano y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido de color crema (54 mg, 0,12 mmoles, 90%).

LC/MS ($C_{19}H_{18}N_6O_3S_2$) 443 $[M+H]^+$; RT 1,23 (LCMS-V-B1)

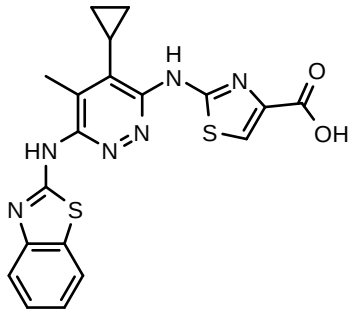
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa C*: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-(hidroximetil)-5-metilpiridin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una disolución del producto de la Etapa B (50 mg, 0,11 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,56 mL, 0,56 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El sólido se recogió en agua (5 mL) y se neutralizó hasta pH 6 con HCl 1M y después se concentró *in vacuo*. El sólido se trituró después con 4:1 isopropanol / agua y se agitó durante 30 min. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido naranja (30 mg, 0,07 mmoles, 64%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{17}H_{15}N_6O_3S_2$: 415,0642, encontrado 415,0638.

Ejemplo 19: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



***Etapa A*: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9ha (300 mg, 0,95 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (245 mg, 1,42 mmoles, 1,5 eq), carbonato de cesio (463 mg, 1,42 mmoles, 1,5 eq), Xantphos (54,8 mg, 0,09 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (43,4 mg, 0,05 mmoles, 0,05 eq). El vial se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió *alfa,alfa,alfa*-trifluorotolueno (10 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (5 mins), después se calentó a 180 °C durante 1 h bajo irradiación

de microondas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 26g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (con modificador ácido fórmico al 0,08%) en agua (con modificador ácido fórmico al 0,08%) rindió el producto deseado como un sólido amarillo brillante (67 mg, 0,15 mmoles, 16%).

LC/MS ($C_{21}H_{20}N_6O_2S_2$) 453 $[M+H]^+$; RT 1,34 (LCMS-V-B1)

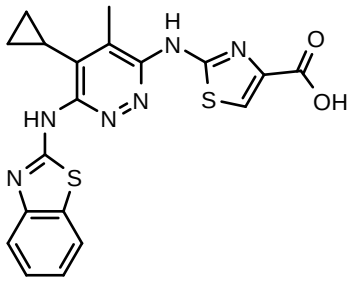
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,37 (br s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,90 (q, 1H), 1,31 (t, 3H), 1,27 – 1,21 (m, 2H), 0,59 (dt, J = 5,9, 3,1 Hz, 2H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (67 mg, 0,15 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,15 mL, 0,3 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se concentró *in vacuo*, después se recogió en agua y el pH se ajustó a 6 con ácido clorhídrico acuoso 1N, antes de volver a concentrar *in vacuo*. La trituración con 5:1 isopropanol / agua (5 mL) proporcionó un sólido que se recogió por filtración, se lavó con isopropanol y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (28 mg, 0,07 mmoles, 45%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$: 425,0849, encontrado 425,0857.

<u>Ejemplo 20</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-ciclopropil-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-ciclopropil-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9hb (219 mg, 0,69 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (179 mg, 1,04 mmoles, 1,5 eq), carbonato de cesio (338 mg, 1,04 mmoles, 1,5 eq), Xantphos (40 mg, 0,07 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (31,7 mg, 0,03 mmoles, 0,05 eq). El vial se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió *alfa,alfa,alfa*-trifluorotolueno (15 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (5 mins), después se calentó a 170 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 24g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (que contenía ácido fórmico al 0,08%) en agua (que contenía ácido fórmico al 0,08%) rindió el producto deseado (54 mg, 0,12 mmoles, 17%).

LC/MS ($C_{21}H_{20}N_6O_2S_2$) 453 $[M+H]^+$; RT 1,16 (LCMS-V-B1)

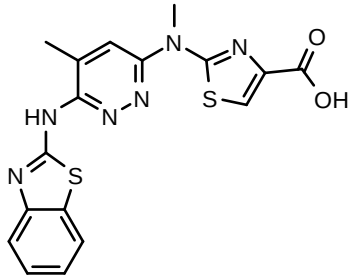
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,86 (br s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,91 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,33 (t, 3H), 1,27 - 1,21 (m, 2H), 0,59 (dt, J = 5,9, 3,1 Hz, 2H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-ciclopropil-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (54 mg, 0,12 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,24 mL, 0,24 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se recogió en agua y se neutralizó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1M y después se concentró *in vacuo*. El sólido se trituró en 4:1 isopropanol / agua y se agitó durante 30 min. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con isopropanol frío y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido naranja (30 mg, 0,07 mmoles, 59%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$: 425,0849, encontrado 425,0853.

<u>Ejemplo 21</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió lentamente hidruro de sodio (dispersión al 60%, 240 mg, 6 mmoles, 1,18 eq) a una disolución de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (850 mg, 5,21 mmoles, 1,02 eq) y 2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (950 mg, 5,1 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (25 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC y durante 18 h a temperatura ambiente para proporcionar una suspensión marrón oscura. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (75 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (250 mL). Los extractos se lavaron con agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL). La disolución se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con metanol al 1% en diclorometano proporcionó un sólido que se trituró con dietil éter (15 mL), se filtró, se lavó con dietil éter (2 x 10 mL) y se secó *in vacuo* para rendir el producto deseado como un sólido marrón claro (960 mg, 3,07 mmoles, 60%).

LC/MS ($C_{12}H_{13}ClN_4O_2S$) 313 $[M+H]^+$; RT 1,17 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadieron 2-aminobenzotiazol (245 mg, 1,63 mmoles, 1,16 eq) y el producto de la Etapa A (440 mg, 1,41 mmoles, 1 eq) a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (64,4 mg, 0,07 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (81,4 mg, 0,14 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,75 mL, 4,22 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 150 ºC durante 24 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice), eluyendo con acetato de etilo proporcionó un sólido amarillo que se trituró con metanol (10 mL), se filtró, se

lavó con metanol (15 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (315 mg, 0,74 mmoles, 53%).

LC/MS ($C_{19}H_{18}N_6O_2S_2$) 427 $[M+H]^+$; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,23 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,39 (td, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

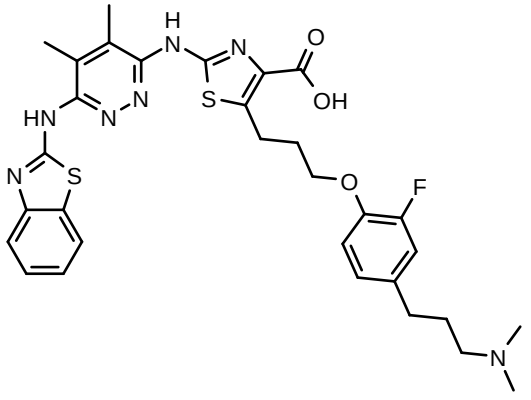
<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (200 mg, 0,47 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (98,4 mg, 2,34 mmoles, 5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. Se añadió agua (10 mL) y la disolución se filtró a través de celite, los sólidos se lavaron con agua (5 mL) y el filtrado combinado se acidificó con ácido acético para proporcionar una suspensión amarilla clara. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (20 mL) y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo claro (150 mg, 0,34 mmoles, 72%).

LC/MS ($C_{17}H_{14}N_6O_2S_2$) 399 $[M+H]^+$; RT 1,1 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,21 (br s, 2H), 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

<u>Ejemplo 22</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(3-{4-[(1E)-3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-2-acetamido-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) (1,61 g, 40,3 mmoles, 2,34 eq) a una disolución agitada del producto de la Preparación 6b (4,65 g, 24,1 mmoles, 1,4 eq) en dimetilformamida (70 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una disolución del producto de la Preparación 3u, Etapa C (6,57 g, 17,2 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (30 mL). Después de 40 min, se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se enfrió, se acidificó con HCl acuoso 2N y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo, después 3:1 diclorometano / isopropanol. Los orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como una espuma marrón (2,26 g, 5,69 mmoles, 33%) que se usó en las etapas subsiguientes sin más purificación. Una muestra del material se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (método de HPLC-V-A1) para generar datos analíticos.

LC/MS ($C_{22}H_{28}FN_3O_4S$) 450 $[M+H]^+$; RT 0,75 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,25 - 7,08 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,45 (dt, J = 12,0, 1,9 Hz, 1H), 5,69 (dt, J = 12,4, 6,4 Hz, 1H), 4,23 (qd, J = 7,1, 2,2 Hz, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 6,4, 1,9 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,11 – 2,06 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-amino-5-(3-{4-[(1E)-3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (2,25 g, 4,99 mmoles, 1 eq) en etanol (40 mL) se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 12,5 mL, 49,9 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a 60 ^oC durante 18 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 20% en diclorometano rindió un producto crudo. Este se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho SCX-2 humedecido con metanol (10 g). La elución con metanol seguida de amoniaco metanólico 3,5N, después evaporación, rindió el producto deseado como una goma marrón (2,07 g, 5,07 mmoles, 100%).

LC/MS ($C_{20}H_{26}FN_3O_3S$) 408 $[M+H]^+$; RT 0,71 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,34 (br s, 2H), 7,26 – 7,15 (m, 3H), 6,74 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,80 (dt, J = 12,5, 6,5 Hz, 1H), 4,16 (q, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,03 (dd, 2H), 3,14 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,02 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,24 (t, 3H).

***Etapa C*: 2-amino-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Una disolución del producto de la Etapa B (0,84 g, 2,06 mmoles, 1 eq) en 1:1 acetato de etilo / metanol (40 mL) se añadió a un matraz que contenía hidrato de óxido de platino(IV), (punta de espátula) bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (x3), después se evacuó, se puso bajo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se filtró a través de celite (cartucho de 10g preempaquetado), se eluyó con metanol, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 20% (que contenía amoniaco al 20%) en diclorometano rindió el producto deseado como una goma amarilla (519 mg, 1,27 mmoles, 53%).

LC/MS ($C_{20}H_{28}FN_3O_3S$) 410 $[M+H]^+$; RT 0,70 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,15 – 7,03 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,95 (dt, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,12 (dd, J = 8,2, 6,8 Hz, 2H), 2,63 – 2,57 (m, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,05 – 1,93 (m, 2H), 1,79 (p, J = 7,9 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa D*: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9a (118 mg, 0,41 mmoles, 1 eq), el producto de la Etapa C (200 mg, 0,49 mmoles, 1,2 eq), carbonato de cesio (265 mg, 0,81 mmoles, 2 eq), Xantphos (23,6 mg, 0,04 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (18,6 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq). El vial se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió *alfa,alfa,alfa*-trifluorotolueno (4 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (5 mins), después se calentó a 170 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con

acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como una espuma amarilla (36 mg, 0,05 mmoles, 13%).

LC/MS ($C_{33}H_{38}FN_7O_3S_2$) 664 $[M+H]^+$; RT 1,01 (LCMS-V-B1)

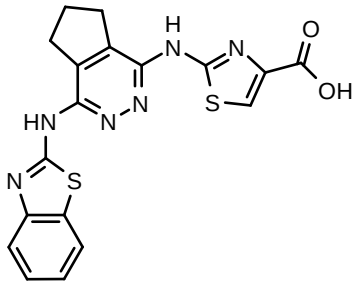
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,71 (br s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (td, 1H), 7,13 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 2H), 6,91 – 6,82 (m, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,28 – 3,19 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 4H), 2,04 (s, 6H), 1,57 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa E</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa D (57,1 mg, 0,09 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (14,4 mg, 0,34 mmoles, 4 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5,5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se trituró en agua y los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se trituraron adicionalmente con dietil éter, después se recogieron por filtración y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido marrón (19,1 mg, 0,03 mmoles, 35%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{31}H_{35}FN_7O_3S_2$: 636,2221, encontrado 636,2224.

<u>Ejemplo 23</u>: Ácido 2-[[1-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]piridazin-4-il]amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 1,4-dibromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina

La mezcla de 1,86 g de 2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*d*]piridazina-1,4(5*H*)-diona (12,3 mmoles, 1 eq.) y 10,55 g (36,8 mmoles, 3 eq.) de $POBr_3$ en 50 mL de 1,2-dicloroetano se mantuvo a reflujo durante 3 h. Después de enfriar hasta rt y concentrar, el residuo se trató con 100 g de hielo, el pH se ajustó a 7 por la adición de $NaHCO_3$ cc., y la precipitación sólida se

retiró por filtración para proporcionar 1,88 g (55%) del producto deseado.

***Etapa B*: 4-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina**

La mezcla de 1,88 g del producto de la *Etapa A* (6,8 mmoles) en 25 mL de una disolución al 30% de NH_3 en agua se mantuvo a 130 °C durante 18 h. Después de concentrar, el residuo se recogió en EtOAc, se lavó con una disolución al 10% de NaOH, se secó en $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para proporcionar 1,28 g (88%) del producto deseado.

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_7H_9BrN_3$: 214, 216, encontrado: 214, 216.

***Etapa C*: N-(4-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-il)-1,3-benzotiazol-2-amina**

La mezcla de 214 mg del producto de la *Etapa B* (1 mmol, 1 eq.), 321 mg de 2-bromo-1,3-benzotiazol (1,50 mmoles, 1,5 eq.), 160 mg de hidruro de sodio (suspensión al 60%) (4 mmoles, 4 eq.) en 25 mL de 1,4-dioxano se mantuvo a reflujo durante 1 h. Después de enfriar y parar con metanol, la mezcla se concentró, se trató con agua, se retiró por filtración y se secó. El sólido se trituró con EtOAc y se secó para proporcionar 275 mg (79%) del producto deseado.

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{14}H_{12}BrN_4S$: 347, 349, encontrado: 347, 349.

***Etapa D*: 2-[[1-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-4-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo**

La mezcla de 270 mg del producto de la *Etapa C* (0,778 mmoles, 1 eq.), 134 mg de 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (0,78 mmoles, 1 eq.), 29 mg de $Pd_2(dba)_3$ (0,032 mmoles, 0,04 eq.), 45 mg de Xantphos (0,078 mmoles, 0,1 eq.), y 507 mg de Cs_2CO_3 (1,56 mmoles, 2 eq.) en 10 mL de trifluorometilbenceno se mantuvo a 200 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 97 mg (28%) del producto deseado.

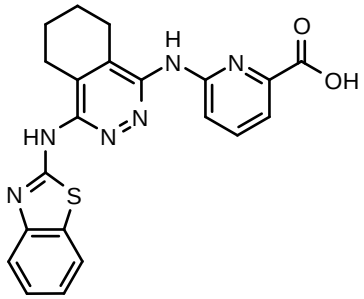
LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{20}H_{19}N_6O_2S_2$: 439,5, encontrado: 439.

***Etapa E*: ácido 2-[[1-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-4-il]amino]tiazol-4-carboxílico**

La mezcla de 90 mg del producto de la *Etapa D* (0,22 mmoles, 1 eq.), 18 mg de $LiOH \times H_2O$ (0,43 mmoles, 2 eq.), y 13 gotas de agua en 5 mL de 1,4-dioxano se mantuvo a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 54 mg (64%) del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{18}H_{15}N_6O_2S_2$: 411,0697, encontrado: 411,0685.

<u>Ejemplo 24</u>: Ácido 6-[[4-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il]amino]piridina-2-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 6-[[4-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il]amino]piridina-2-carboxilato de etilo

La mezcla de 245 mg del **Ejemplo 17**, *Etapa B* (0,68 mmoles, 1 eq.), 113 mg de 6-aminopiridina-2-carboxilato de etilo (0,68 mmoles, 1 eq.), 25 mg de $Pd_2(dba)_3$ (0,027 mmoles, 0,04 eq.), 40 mg de Xantphos (0,069 mmoles, 0,1 eq.), y 443 mg de Cs_2CO_3 (1,36 mmoles, 2 eq.) en 10 mL de trifluorometilbenceno se mantuvo a 200 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 45 mg (15%) del producto deseado.

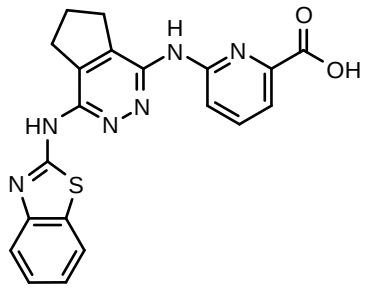
LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{23}H_{23}N_6O_2S$: 447, encontrado: 447.

<u>Etapa B</u>: ácido 6-[[4-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il]amino]piridina-2-carboxílico

La mezcla de 45 mg del producto de la *Etapa A* (0,11 mmoles, 1 eq.), 8,5 mg de $LiOH \times H_2O$ (0,20 mmoles, 2 eq.), y 10 gotas de agua en 10 mL de 1,4-dioxano se mantuvo a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 21 mg (50%) del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{21}H_{19}N_6O_2S$: 419,1290, encontrado: 419,1294.

<u>Ejemplo 25</u>: Ácido 6-[[4-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-6,7-dihidro-*5H*-ciclopenta[*d*]piridazin-1-il]amino]piridina-2-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 6-[[4-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-il]amino]piridina-2-carboxilato

La mezcla de 290 mg del **Ejemplo 23**, *Etapa C* (0,84 mmoles, 1 eq.), 139 mg de 6-aminopiridina-2-carboxilato de etilo (0,84 mmoles, 1 eq.), 31 mg de $Pd_2(dba)_3$ (0,034 mmoles, 0,04 eq.), 48 mg (0,083 mmoles, 0,1 eq.) de Xantphos, y 545 mg de Cs_2CO_3 (1,67 mmoles, 2 eq.) en 10 mL de trifluorometilbenceno se mantuvo a 200 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 70 mg (19,4%) del producto deseado.

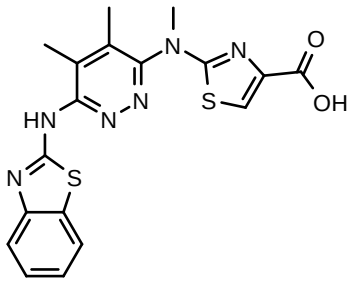
LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{22}H_{21}N_6O_2S$: 433,5, encontrado: 433 y 431 $[M-H]^-$.

<u>Etapa B</u>: ácido 6-[[4-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-il]amino]piridina-2-carboxílico

La mezcla de 70 mg del producto de la *Etapa A* (0,16 mmoles, 1 eq.), 14 mg de $LiOH \times H_2O$ (0,33 mmoles, 2 eq.), y 10 gotas de agua en 10 mL de 1,4-dioxano se mantuvo a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 24 mg (31%) del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{20}H_{17}N_6O_2S$: 405,1134, encontrado: 405,1123.

<u>Ejemplo 26</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[(6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-il)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió lentamente hidruro de sodio (dispersión al 60%, 250 mg, 6,25 mmoles, 1,16 eq) a una disolución de 3,6-dicloro-4,5-dimetilpiridazina (950 mg, 5,37 mmoles, 1 eq) y 2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,2 g, 6,44 mmoles, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después a 60 ºC durante 2 h. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (75 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (2 x 75 mL), salmuera (75 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (100 g de sílice) eluyendo con acetato de etilo rindió el producto deseado como una goma marrón (715 mg, 2,19 mmoles, 41%).

LC/MS ($C_{13}H_{15}ClN_4O_2S$) 327 $[M+H]^+$; RT 1,09 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 1H), 4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadieron 2-aminobenzotiazol (250 mg, 1,66 mmoles, 1,21 eq) y el producto de la Etapa A (500 mg, 1,38 mmoles, 1 eq) a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (63,1 mg, 0,07 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (79,7 mg, 0,14 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,75 mL, 4,13 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 150 ºC durante 24 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con metanol al 1% en diclorometano proporcionó una goma amarilla oscura que se trituró con dietil éter (15 mL), se filtró, se lavó con dietil éter (15 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo claro (365 mg, 0,83 mmoles, 60%).

LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

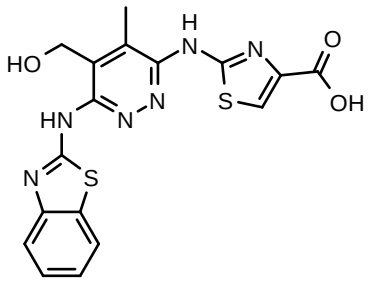
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,22 (br s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (200 mg, 0,45 mmoles, 1 eq) en 1:3 agua / 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (95,3 mg, 2,27 mmoles, 5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (10 mL) y la disolución se filtró a través de celite, los sólidos se lavaron con agua (5 mL) y el filtrado combinado se acidificó con ácido acético para proporcionar una suspensión amarilla clara. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (20 mL) y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo claro (150 mg, 0,36 mmoles, 80%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{18}H_{15}N_6O_2S_2$: 411,0703, encontrado 411,0689.

<u>Ejemplo 27</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-(hidroximetil)-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-(metoximetil)-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9jb (169 mg, 0,53 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (109 mg, 0,63 mmoles, 1,2 eq), carbonato de cesio (240 mg, 0,74 mmoles, 1,4 eq), Xantphos (30,5 mg, 0,05 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (24,1 mg, 0,03 mmoles, 0,05 eq). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió *alfa,alfa,alfa*-trifluorotolueno (10 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 mins), después se calentó a 180 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado (138 mg, 0,30 mmoles, 57%).

LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_3S_2$) 457 $[M+H]^+$; RT 1,17 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,25 (br s, 1H), 11,07 (br s, 1H), 10,63 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa B*: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-(hidroximetil)-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

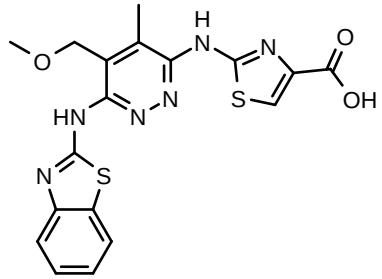
A una disolución del producto de la Etapa A (55 mg, 0,12 mmoles, 1 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió tribromuro de boro (0,6 mL, 1 M, 0,6 mmoles, 5 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se paró con metanol y se concentró *in vacuo*. El sólido se recogió en metanol y se puso a reflujo durante 30 min, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada en fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 4,3g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% rindió un producto crudo (53 mg) que se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

***Etapa C*: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-(hidroximetil)-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una disolución del producto de la Etapa B (53,3 mg, 0,12 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,24 mL, 0,24 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se recogió en una cantidad mínima de agua, se acidificó hasta pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1M y se dejó con agitación durante 10 mins. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se trituró con 5:1 isopropanol / agua. La suspensión se agitó durante 30 min, después el sólido se recogió por filtración, se lavó con isopropanol y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido marrón (16 mg, 0,04 mmoles, 32%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{17}H_{13}N_6O_3S_2$: 413,0496, encontrado 413,0499.

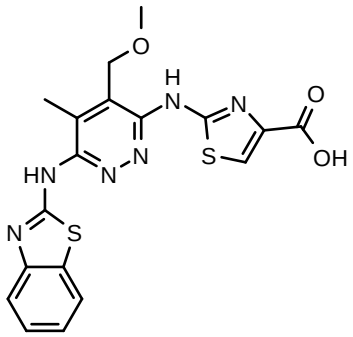
Ejemplo 28: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-(metoximetil)-4-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



A una disolución del producto del Ejemplo 27, Etapa A (59 mg, 0,13 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,26 mL, 0,26 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se recogió en una cantidad mínima de agua, se acidificó hasta pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1M y se dejó con agitación durante 10 mins. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se trituró con 5:1 isopropanol / agua. La suspensión se agitó durante 30 min, después los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con isopropanol y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido naranja (18,5 mg, 0,04 mmoles, 33%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{18}H_{15}N_6O_3S_2$: 427,0653, encontrado 427,0650.

<u>Ejemplo 29</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-(metoximetil)-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-(metoximetil)-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9ja (85 mg, 0,26 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (59,3 mg, 0,34 mmoles, 1,3 eq), carbonato de cesio (121 mg, 0,37 mmoles, 1,4 eq), Xantphos (7,67 mg, 0,01 mmoles, 0,05 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (24,3 mg, 0,03 mmoles, 0,1 eq). El recipiente se evacuó

y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió *alfa,alfa,alfa*-trifluorotolueno (10 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 mins), después se calentó a 180 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido vidrioso naranja (82,5 mg, 0,18 mmoles, 68%).

LC/MS ($C_{19}H_{18}N_6O_3S_2$) 443 $[M+H]^+$; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

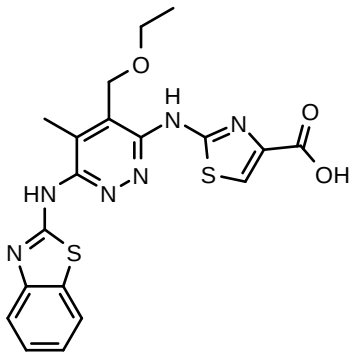
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,78 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,25 – 7,14 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-(metoximetil)-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (82,5 mg, 0,18 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,18 mL, 0,36 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se recogió en una cantidad mínima de agua, se acidificó hasta pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1M y se dejó con agitación durante 10 mins. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se trituró con 5:1 isopropanol / agua. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con isopropanol (2 x 4 mL) y se secaron *in vacuo*. La purificación por HPLC en fase inversa (método de HPLC-V-A2) rindió el producto deseado como un sólido amarillo (22 mg, 0,05 mmoles, 28%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{18}H_{17}N_6O_3S_2$: 429,0798, encontrado 429,0800.

<u>Ejemplo 30</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-(etoximetil)-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-(etoximetil)-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9ka (113 mg, 0,34 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (69,7 mg, 0,4 mmoles, 1,2 eq), carbonato de cesio (154 mg, 0,47 mmoles, 1,4 eq), Xantphos (19,5 mg, 0,03 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (15,5 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió *alfa,alfa,alfa*-trifluorotolueno (7 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 mins), después se calentó a 180 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano para rendir el producto deseado como (47 mg, 0,1 mmoles, 30%).

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$) 471 $[M+H]^+$; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

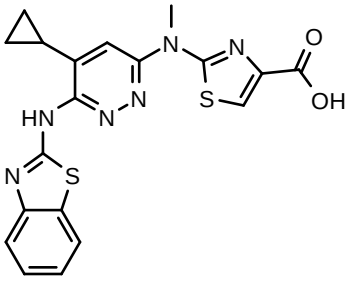
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, J = 35,3 Hz, 3H), 7,43 (t, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-(etoximetil)-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (49 mg, 0,1 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,1 mL, 0,21 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se recogió en una cantidad mínima de agua, se acidificó hasta pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1M y se dejó con agitación durante 10 mins. La muestra se trituró con 5:1 isopropanol / agua y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con isopropanol y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido marrón (23,9 mg, 0,05 mmoles, 52%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{19}H_{17}N_6O_3S_2$: 441,0809, encontrado 441,0803.

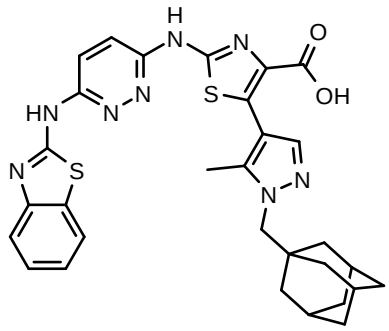
<u>Ejemplo 31</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-ciclopropilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



A una disolución del producto de la Preparación 11d, Etapa B (249 mg, 0,55 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,55 mL, 1,1 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 43g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un polvo amarillo (33 mg, 0,08 mmoles, 14%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$: 425,0849, encontrado 425,0851.

<u>Ejemplo 32</u>: Ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-[(6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 11f (64 mg, 0,11 mmoles, 1 eq), Preparación 10a (45,0 mg, 0,13 mmoles, 1,2 eq) y carbonato de potasio (43,7 mg, 0,32 mmoles, 3 eq) en una mezcla 3:1 de tetrahidrofurano / agua (4 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (7,71 mg, 0,01 mmoles, 0,1 eq). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min), después se calentó a 120 ºC durante 1h bajo irradiación de

microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, después se lavó sucesivamente con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (39,2 mg, 0,05 mmoles, 49%).

LC/MS ($C_{38}H_{48}N_8O_3SiS_2$) 757 $[M+H]^+$; RT 1,64 (LCMS-V-B1)

<u>Etapa B</u>: 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa A (39 mg, 0,05 mmoles, 1 eq) en diclorometano (2 mL) se enfrió hasta 0 ºC, después se añadió ácido trifluoroacético (0,3 mL, 4,03 mmoles, 78,1 eq). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, y salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), después el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 7% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (10,5 mg, 0,02 mmoles, 33%).

LC/MS ($C_{32}H_{34}N_8O_2S_2$) 627 $[M+H]^+$; RT 1,38 (LCMS-V-B1)

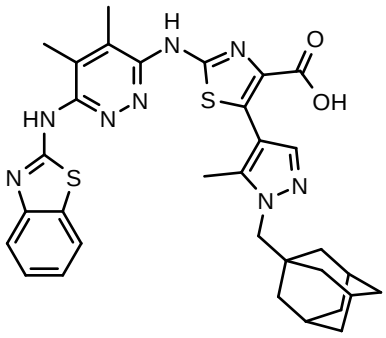
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,87 (br s, 1H), 11,67 (br s, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, J = 27,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,72 – 1,56 (m, 12H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (10,5 mg, 0,02 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (3,51 mg, 0,08 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se trituró con agua y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido beige (7,2 mg, 0,01 mmoles, 71%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{30}H_{31}N_8O_2S_2$: 599,2006, encontrado 599,2037.

<u>Ejemplo 33</u>: Ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-[(4,5-dimetil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla del producto de la Preparación 11a (99 mg, 0,16 mmoles, 1 eq), el producto de la Preparación 10a (66,6 mg, 0,19 mmoles, 1,2 eq) y carbonato de potasio (64,6 mg, 0 moles, 3 eq) en 3:1 tetrahidrofurano / agua (4 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (11,4 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min), después se calentó a 120 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó sucesivamente con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), después el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (65,5 mg, 0,08 mmoles, 54%).

LC/MS ($C_{40}H_{52}N_8O_3SiS_2$) 785 $[M+H]^+$; RT 1,82 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,93 (br s, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,21 (dt, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,71 – 1,55 (m, 12H), 1,17 (t, 3H), 0,91 (t, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa A (65,5 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en diclorometano (4 mL) se enfrió en un baño de hielo, después se añadió ácido trifluoroacético (0,4 mL, 5,37 mmoles, 64 eq). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, y salmuera. Los orgánicos se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (34,2 mg, 0,05 mmoles, 63%).

LC/MS ($C_{34}H_{38}N_8O_2S_2$) 655 $[M+H]^+$; RT 1,47 (LCMS-V-B1)

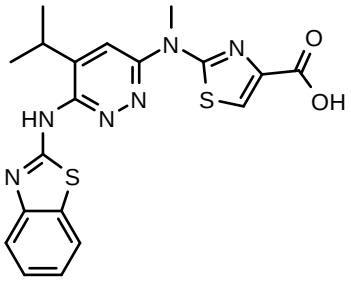
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,94 (br s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,38 (s + s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 1,73 – 1,54 (m, 12H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (34,2 mg, 0,05 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (22 mg, 0,52 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se trituró con agua, y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (28 mg, 0,04 mmoles, 86%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{32}H_{35}N_8O_2S_2$: 627,2319, encontrado 627,2357.

<u>Ejemplo 34:</u> Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-(propan-2-il)piridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-{[6-cloro-5-(propan-2-il)piridazin-3-il](metil)amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 7c (300 mg, 1,57 mmoles, 1 eq) y 2-(metilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (292 mg, 1,57 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (25 mL) a 0 °C se añadió lentamente hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 75,4 mg, 1,88 mmoles, 1,2 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (75 mL). Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), después se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido cristalino blanco (340 mg, 1 mmol, 64%).

LC/MS ($C_{14}H_{17}ClN_4O_2S$) 341 $[M+H]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,05 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,20 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,32 (dt, J = 7,1, 3,7 Hz, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-(propan-2-il)piridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (340 mg, 1 mmol, 1 eq) y 2-aminobenzotiazol (180 mg, 1,2 mmoles, 1,2 eq) en 1,4 dioxano (15 mL) se añadió Xantphos (115 mg, 0,2 mmoles, 0,2 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (91,4 mg, 0,1 mmoles, 0,1 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,52 mL, 2,99 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 150 °C durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *in vacuo.* La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 3% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (110 mg, 0,24 mmoles, 24%).

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$) 455 $[M+H]^+$; RT 1,44 (LCMS-V-B1)

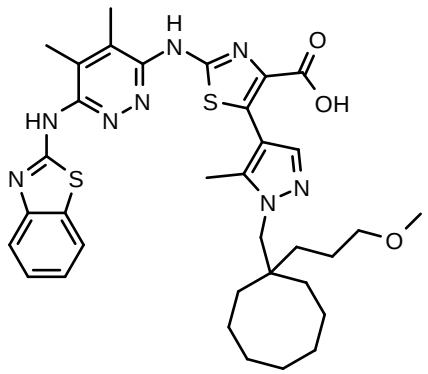
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,40 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (br s + t, 2H), 7,19 (br s, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 9H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-(propan-2-il)piridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución agitada del producto de la Etapa B (111 mg, 0,24 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,24 mL, 0,49 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El material crudo se trituró con dietil éter (10 mL) y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con dietil éter y se secaron en vacío. El material resultante se disolvió en agua y se acidificó hasta pH 5-6 con ácido clorhídrico acuoso 1M, después se concentró *in vacuo*. Los sólidos se trituraron con 4:1 isopropanol / agua (5 mL), se recogieron por filtración y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (66,7 mg, 0,16 mmoles, 64%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{19}H_{19}N_6O_2S_2$: 427,1005, encontrado 427,1042.

<u>Ejemplo 35</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[(4,5-dimetil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla del producto de la Preparación 11a (99 mg, 0,16 mmoles, 1 eq), el producto de la Preparación 10b (75,6 mg, 0,19 mmoles, 1,2 eq) y carbonato de potasio (64,6 mg, 0 moles, 3 eq) en 3:1 tetrahidrofurano / agua (4 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (11,4 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min), después se calentó a 120 ^{o}C durante 2 h bajo irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua seguido de salmuera. El extracto orgánico se secó

(sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un vidrio naranja (43,4 mg, 0,05 mmoles, 33%).

LC/MS ($C_{42}H_{60}N_8O_4SiS_2$) 834 $[M+H]^+$; RT 1,88 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,92 (br s, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,71 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,67 (q, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (q, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,65 – 1,52 (m, 6H), 1,49 – 1,36 (m, 6H), 1,34 – 1,22 (m, 8H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (s, 2H), 0,91 (t, 3H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa A (43,4 mg, 0,05 mmoles, 1 eq) en diclorometano (4 mL) se enfrió en un baño de hielo, después se añadió ácido trifluoroacético (0,4 mL, 5,37 mmoles, 103 eq). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente donde se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con diclorometano, después se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, y salmuera. Los orgánicos se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (21,3 mg, 0,03 mmoles, 58%).

LC/MS ($C_{36}H_{46}N_8O_3S_2$) 703 $[M+H]^+$; RT 1,33 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,94 (br s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,38 (s + s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,70 – 1,51 (m, 9H), 1,50 – 1,35 (m, 6H), 1,34 – 1,23 (m, 95), 1,18 (t, 3H).

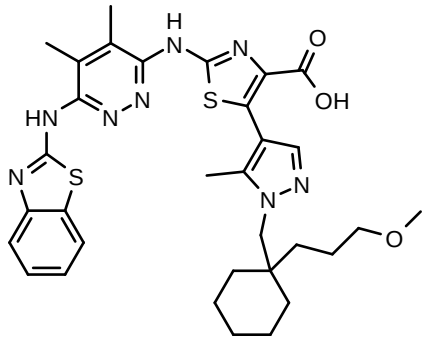
<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (21,3 mg, 0,03 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (12,7 mg, 0,3 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente

y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se trituró con agua y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en vacío rindiendo el producto deseado como un sólido beige (13,9 mg, 0,02 mmoles, 68%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{34}H_{43}N_8O_3S_2$: 675,2894, encontrado 675,2933.

<u>Ejemplo 36</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[(4,5-dimetil-6-{[(2Z)-3-{[3-(trimetilsilil)propoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla del producto de la Preparación 11a (110 mg, 0,17 mmoles, 1 eq), el producto de la Preparación 10c (81 mg, 0,22 mmoles, 1,25 eq) y carbonato de potasio (71,4 mg, 0,52 mmoles, 3 eq) en 3:1 tetrahidrofurano / agua (4 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (12,6 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min), después se calentó a 120 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Los orgánicos se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma naranja (81,2 mg, 0,1 mmoles, 59%).

LC/MS ($C_{40}H_{56}N_8O_4SiS_2$) 805 $[M+H]^+$; RT 1,85 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,94 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,56 – 1,47 (m, 5H), 1,42 – 1,31 (m, 8H), 1,24 – 1,14 (m, 6H), 0,91 (t, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa A (81,2 mg, 0,1 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,71 mmoles, 67 eq). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con diclorometano, después se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, y salmuera. Los orgánicos se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (49,6 mg, 0,07 mmoles, 73%).

LC/MS ($C_{34}H_{42}N_8O_3S_2$) 675 $[M+H]^+$; RT 1,54 (LCMS-V-B1)

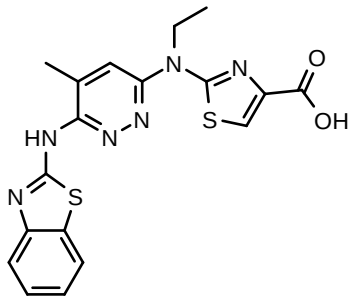
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,94 (br s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,37 (s + s, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,60 – 1,45 (m, 6H), 1,44 – 1,34 (m, 8H), 1,28 – 1,22 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetilpiridazin-3-il}amino)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (49,6 mg, 0,07 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano se añadió monohidrato de hidróxido de litio (14,7 mg, 0,37 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se trituró con agua y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 2M, después diclorometano, y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo claro (10,8 mg, 0,02 mmoles, 23%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{32}H_{39}N_8O_3S_2$: 647,2581, encontrado 647,2620.

<u>Ejemplo 37</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(etil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(etil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 150 mg, 3,75 mmoles, 1,25 eq) a una disolución de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (530 mg, 3,25 mmoles, 1,09 eq) y 2-(etilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (600 mg, 3 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC y durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (150 mL) y la mezcla se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (75 mL), agua (2 x 75 mL), y salmuera (75 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con diclorometano proporcionó un sólido amarillo claro. La trituración con dietil éter (10 mL) proporcionó un sólido que se recogió por filtración, se lavó con dietil éter (2 x 5 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanquecino (475 mg, 1,45 mmoles, 49%).

LC/MS ($C_{13}H_{15}ClN_4O_2S$) 327 $[M+H]^+$; RT 1,25 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,46 (q, 2H), 4,30 (q, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,35 – 1,26 (m, 6H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(etil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadieron 2-aminobenzotiazol (250 mg, 1,66 mmoles, 1,2 eq) y el producto de la Etapa A (450 mg, 1,38 mmoles, 1 eq) a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (63,1 mg, 0,07 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (79,7 mg, 0,14 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,75 mL, 4,13 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 150 ºC durante 7 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con acetato de etilo proporcionó un sólido amarillo. La trituración con metanol (10 mL) proporcionó un sólido que se recogió por

filtración, se lavó con metanol (2 x 5 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (265 mg, 0,6 mmoles, 44%).

LC/MS ($C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$) 441 $[M+H]^+$; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

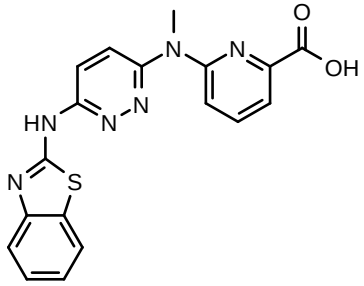
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,12 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,46 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,31 (t + t, 6H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(etil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (210 mg, 0,48 mmoles, 1 eq) en 1:3 agua / 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (80,0 mg, 1,91 mmoles, 4 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (5 mL), la mezcla se filtró a través de celite, y los sólidos se lavaron con agua (10 mL). El filtrado combinado se acidificó con ácido acético para proporcionar una suspensión amarilla y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (30 mL) y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (170 mg, 0,41 mmoles, 86%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$: 413,0849, encontrado 413,0882.

<u>Ejemplo 38</u>: Ácido 6-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridazin-3-il}(metil)amino)piridina-2-carboxílico



<u>Etapa A</u>: N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-(6-cloropiridazin-3-il)carbamato de terc-butilo

Se añadió 4-dimetilaminopiridina (122 mg, 1 mmol, 0,02 eq) a una suspensión de 3-amino-6-cloropiridazina (6,5 g, 50,2 mmoles, 1 eq) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (25,2 g, 115 mmoles, 2,3 eq) en dimetilformamida (45 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se calentó a 50 ºC durante 3 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió agua

(350 mL). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (250 mL), después se disolvieron en diclorometano (250 mL) y la disolución se filtró a través de sílice (25 g), eluyendo con diclorometano. El filtrado se concentró *in vacuo* y la trituración con heptano (50 mL) proporcionó un sólido que se recogió por filtración, se lavó con heptano (50 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanco (9,85 g, 29,9 mmoles, 60%).

LC/MS ($C_{14}H_{20}ClN_3O_4$) 174 $[M\text{-Boc-}t\text{Bu}+3H]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,53 (d, 2H), 1,46 (s, 18H).

<u>Etapa B</u>: 6-[(6-{bis[(terc-butoxi)carbonil]amino}piridazin-3-il)amino]piridina-2-carboxilato de metilo

Se añadieron 6-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (1,65 g, 10,8 mmoles, 1,1 eq) y el producto de la Etapa A (3,25 g, 9,86 mmoles, 1 eq) a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (451 mg, 0,49 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (570 mg, 0,99 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (60 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (5,2 mL, 29,6 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 3 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre diclorometano (300 mL) y agua (200 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (200 mL) y salmuera (150 mL), después se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con 2:3 acetato de etilo / heptano proporcionó un sólido amarillo. La trituración con dietil éter (20 mL) proporcionó un sólido que se recogió por filtración, se lavó con dietil éter (20 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo claro (3,35 g, 7,52 mmoles, 76%).

LC/MS ($C_{21}H_{27}N_5O_6$) 446 $[M+H]^+$; RT 1,27 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,41(s, 1H), 9,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

<u>Etapa C</u>: 6-[(6-{bis[(terc-butoxi)carbonil]amino}piridazin-3-il)(metil)amino]piridina-2-carboxilato de metilo

Se añadió *terc*-butóxido de potasio (750 mg, 6,68 mmoles, 1,32 eq) a una suspensión del producto de la Etapa B (2,25 g, 5,05 mmoles, 1 eq) en dimetilsulfóxido (25 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo

(0,5 mL, 8,03 mmoles, 1,59 eq) y la suspensión se agitó durante 3 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (250 mL) y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 mL), se lavó con agua (2 x 150 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con 2:3 acetato de etilo / heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (1,4 g, 2,59 mmoles, 51%) que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

LC/MS ($C_{22}H_{29}N_5O_6$) 460 $[M+H]^+$; RT 1,29 (LCMS-V-B1).

<u>Etapa D</u>: 6-[(6-aminopiridazin-3-il)(metil)amino]piridina-2-carboxilato de metilo

Se añadió ácido trifluoroacético (5 mL, 64,7 mmoles, 25 eq) al producto de la Etapa C (1,4 g, 2,59 mmoles, 1 eq) en diclorometano (35 mL) a 0 ºC y la disolución se agitó durante 1 h a 0 ºC, después 18 h a temperatura ambiente. La disolución se concentró *in vacuo* y se añadió agua (25 mL) para proporcionar una suspensión amarilla clara que se neutralizó con carbonato de bicarbonato de sodio y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (75 mL) y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (650 mg, 2,51 mmoles, 97%) que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación o caracterización.

<u>Etapa E</u>: 6-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridazin-3-il}(metil)amino)piridina-2-carboxilato de metilo

El producto de la Etapa D (650 mg, 2,51 mmoles, 1 eq) y 2-bromo-1,3-benzotiazol (600 mg, 2,8 mmoles, 1,12 eq) se añadieron a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (115 mg, 0,13 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (145 mg, 0,25 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,4 mL, 7,52 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 24 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se añadió agua (20 mL) para proporcionar una suspensión marrón y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (40 mL) y se secaron en vacío. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con 39:1 diclorometano / metanol proporcionó un sólido que se trituró con metanol (10 mL), se filtró, se lavó con metanol (10 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido marrón claro (225 mg, 0,57 mmoles, 23%).

LC/MS ($C_{19}H_{16}N_6O_2S$) 393 $[M+H]^+$; RT 1,14 (LCMS-V-B1)

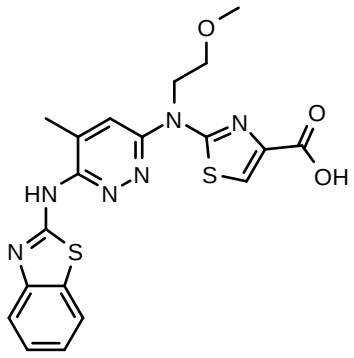
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,73 (br s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

***Etapa F*: ácido 6-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridazin-3-il}(metil)amino)piridina-2-carboxílico**

A una disolución del producto de la Etapa E (200 mg, 0,51 mmoles, 1 eq) en 1:3 agua / 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (85,5 mg, 2,04 mmoles, 4 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (5 mL), la disolución se filtró a través de celite, y los sólidos se lavaron con agua (10 mL). El filtrado combinado se acidificó con ácido acético para proporcionar un sólido, que se recogió por filtración, se lavó con agua (20 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (160 mg, 0,42 mmoles, 83%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{18}H_{15}N_6O_2S$: 379,0972, encontrado 379,0993.

Ejemplo 39: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(2-metoxietil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



***Etapa A*: 2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(2-metoxietil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 650 mg, 16,3 mmoles, 1,2 eq) a una disolución del producto de la Preparación 3z (3,15 g, 13,7 mmoles, 1 eq) y 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (2,5 g, 15,3 mmoles, 1,12 eq) en 1,4-dioxano (50 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC, después se calentó a 60 ºC durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo (300 mL) y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 mL), y la fase orgánica se lavó

sucesivamente con agua (2 x 150 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La trituración con dietil éter (25 mL) proporcionó un sólido que se recogió por filtración, se lavó con dietil éter (15 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido rosa claro (2,55 g, 7,15 mmoles, 52%).

LC/MS ($C_{14}H_{17}ClN_4O_3S$) 357 $[M+H]^+$; RT 1,22 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,60 (t, 2H), 4,39 (q, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,41 (t, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(2-metoxietil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadieron 2-aminobenzotiazol (1,15 g, 7,66 mmoles, 1,09 eq) y el producto de la Etapa A (2,5 g, 7,01 mmoles, 1 eq) a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (321 mg, 0,35 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (405 mg, 0,7 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (45 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (3,8 mL, 21,0 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un matraz sellado a 150 ºC durante 18 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite, y los sólidos se lavaron con diclorometano. El filtrado combinado se concentró *in vacuo* y se trituró con metanol (25 mL) para proporcionar un sólido que se recogió por filtración, se lavó con metanol (3 x 15 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido naranja (2,55 g, 5,42 mmoles, 77%).

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$) 471 $[M+H]^+$; RT 1,35 (LCMS-V-B1)

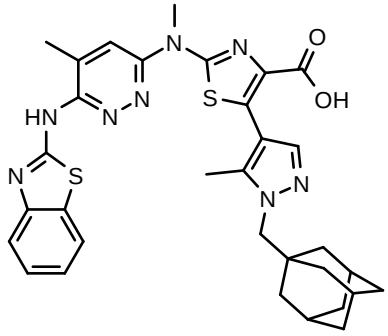
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 1H), 4,64 – 4,48 (m, 2H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 2H), 3,40 – 3,31 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(2-metoxietil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (250 mg, 0,53 mmoles, 1 eq) en 1:3 agua / 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (89,2 mg, 2,13 mmoles, 4 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (10 mL) y la suspensión se acidificó con ácido acético. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (3 x 25 mL) y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (175 mg, 0,4 mmoles, 74%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{19}H_{19}N_6O_3S_2$: 443,0955, encontrado 443,0983.

<u>Ejemplo 40</u>: Ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla del producto de la Preparación 11b (54,7 mg, 0,09 mmoles, 1 eq), Preparación 10a (36,8 mg, 0,1 mmoles, 1,2 eq) y carbonato de potasio (35,7 mg, 0,26 mmoles, 3 eq) en 3:1 tetrahidrofurano / agua (4 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (6,3 mg, 0,01 mmoles, 0,1 eq). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min), después se calentó a 120 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un vidrio marrón (46,7 mg, 0,06 mmoles, 69%).

LC/MS ($C_{40}H_{52}N_8O_3SiS_2$) 785 $[M+H]^+$; RT 1,91 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,23 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,72 – 1,54 (m, 12H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, 3H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa A (46,7 mg, 0,06 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se enfrió en un baño de hielo, después se añadió ácido trifluoroacético (0,3 mL, 4,03 mmoles, 67,7 eq), después la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, después se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (24,2 mg, 0,04 mmoles, 62%).

LC/MS ($C_{34}H_{38}N_8O_2S_2$) 655 $[M+H]^+$; RT 1,53 (LCMS-V-B2)

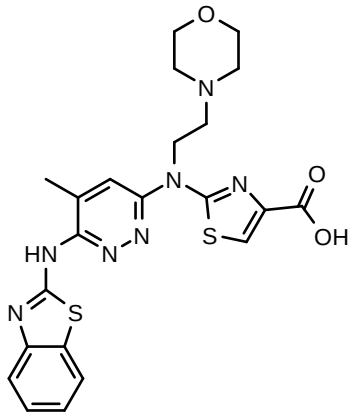
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,72 – 1,55 (m, 12H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (24,2 mg, 0,04 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (7,8 mg, 0,18 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se trituró con agua, se filtró y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (16,3 mg, 0,03 mmoles, 70%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{32}H_{35}N_8O_2S_2$: 627,2319, encontrado 627,2358.

<u>Ejemplo 41</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}[2-(morfolin-4-il)etil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[(2,2-dimetoxietil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió amoniaco (2M en isopropanol; 25 mL, 50 mmoles, 2,1 eq) a una disolución de 1,1-dimetoxi-2-isotiocianatoetano (3,5 g, 20 mmoles, 1 eq) en isopropanol (15 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC, después 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se disolvió en etanol (60 mL) y se enfrió hasta 0 ºC. A este, se añadió bromopiruvato de etilo (3,6 mL, 25,8 mmoles, 1,09 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Se añadió trietilamina (5,6 mL, 39,9 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó durante 2 h, después se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre acetato de etilo (250 mL) y agua (150 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (150 mL) y salmuera (150 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con 2:3 acetato de etilo / heptano proporcionó un sólido amarillo claro que se trituró con heptano (40 mL), se filtró, se lavó con heptano (40 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanquecino (2,95 g, 11,33 mmoles, 48%).

LC/MS ($C_{10}H_{16}N_2O_4S$) 261 $[M+H]^+$; RT 0,92 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (s, 1H), 5,59 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,41 (dd + s, 8H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(2,2-dimetoxietil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 500 mg, 12,5 mmoles, 1,25 eq) a una disolución del producto de la Etapa A (2,6 g, 9,99 mmoles, 1 eq) y 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (1,85 g, 11,4 mmoles, 1,14 eq) en 1,4-dioxano (40 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC, después durante 5 h a 60 ºC. La disolución se dejó enfriar

hasta temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo (300 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado (150 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 150 mL) y salmuera (150 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con 99:1 diclorometano / metanol proporcionó una goma naranja que se trituró con dietil éter (15 mL) para proporcionar un sólido que se recogió por filtración, se lavó con dietil éter (20 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un polvo rosa claro (1,95 g, 5,04 mmoles, 50%).

LC/MS ($C_{15}H_{19}ClN_4O_4S$) 387 $[M+H]^+$; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,06 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,78 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,34 (s, 6H), 2,42 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(2,2-dimetoxietil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto de la Etapa B (1,6 g, 4,14 mmoles, 1 eq) y 2-aminobenzotiazol (700 mg, 4,66 mmoles, 1,13 eq) se añadieron a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (189 mg, 0,21 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (239 mg, 0,41 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,2 mL, 12,4 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 150 ºC durante 18 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La trituración con dietil éter (20 mL) proporcionó un sólido que se recogió por filtración, se lavó con dietil éter (2 x 10 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo/ verde (1,9 g, 3,42 mmoles, 83%) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

LC/MS ($C_{22}H_{24}N_6O_4S_2$) 501 $[M+H]^+$; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,11 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (br s, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,78 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,35 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa D</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}[2-(morfolin-4-il)etil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido fórmico (10 mL, 0,27 moles, 177 eq) a una suspensión del producto de la Etapa C (750 mg, 1,5 mmoles, 1 eq) en agua (5 mL) y la mezcla se calentó a 85 ºC durante 3 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se añadió diclorometano (20 mL) seguido de morfolina (0,5 mL, 5,78 mmoles, 3,86 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,59 g, 7,49 mmoles, 5 eq) y la mezcla se agitó durante 18 h. La reacción se repartió entre diclorometano (125 mL) y carbonato de potasio acuoso al 10% (75 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (20 g de sílice) eluyendo con 19:1 diclorometano / metanol proporcionó un sólido amarillo que se trituró con dietil éter (15 mL), se filtró, se lavó con dietil éter (15 mL), y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido naranja claro (375 mg, 0,71 mmoles, 48%).

LC/MS ($C_{24}H_{27}N_7O_3S_2$) 526 $[M+H]^+$; RT 1,08 (LCMS-V-B1)

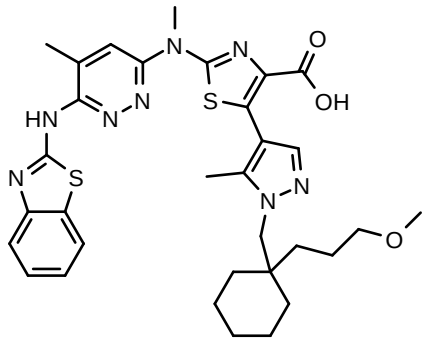
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,18 (br s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 2,65 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa E</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}[2-(morfolin-4-il)etil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa D (275 mg, 0,52 mmoles, 1 eq) en 2:3 agua / 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (87,8 mg, 2,09 mmoles, 4 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se acidificó con ácido acético. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido naranja claro (215 mg, 0,43 mmoles, 83%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{22}H_{22}N_7O_3S_2$: 496,1231, encontrado 496,1232.

<u>Ejemplo 42</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla del producto de la Preparación 11b (110 mg, 0,17 mmoles, 1 eq), el producto de la Preparación 10c (78,2 mg, 0,21 mmoles, 1,2 eq) y carbonato de potasio (71,8 mg, 0,52 mmoles, 3 eq) en 10:1 tetrahidrofurano (4 mL) / agua (0,4 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (12,7 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min), después se calentó a 120 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma amarilla (56,1 mg, 0,07 mmoles, 40%).

LC/MS ($C_{40}H_{56}N_8O_4SiS_2$) 805 $[M+H]^+$; RT 1,74 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 – 7,47 (m, 2H), 7,35 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,58 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,69 – 1,58 (m, 5H), 1,52 – 1,44 (m, 7H), 1,38 – 1,32 (s, 4H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (t, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa A (56,1 mg, 0,07 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,71 mmoles, 96 eq). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente donde se agitó toda la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase

inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (34,2 mg, 0,05 mmoles, 73%).

LC/MS ($C_{34}H_{42}N_8O_3S_2$) 675 $[M+H]^+$; RT 1,47 (LCMS-V-B2)

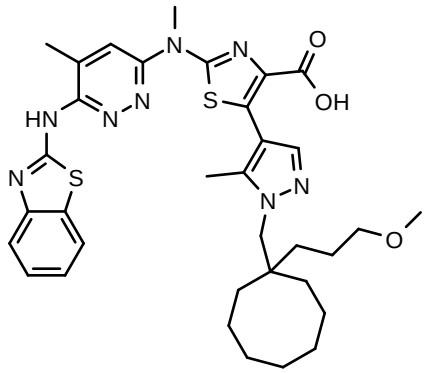
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,88 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,60 – 1,45 (m, 6H), 1,45 – 1,31 (m, 8H), 1,29 – 1,21 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (34 mg, 0,05 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (10,6 mg, 0,25 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2N, y se extrajo con 3:1 diclorometano / isopropanol. Los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio), se concentraron *in vacuo*, y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido de color crema (16,7 mg, 0,03 mmoles, 51%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{32}H_{39}N_8O_3S_2$: 647,2581, encontrado 647,2591.

<u>Ejemplo 43</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla del producto de la Preparación 11b (106 mg, 0,17 mmoles, 1 eq), el producto de la Preparación 10b (80,9 mg, 0,2 mmoles, 1,2 eq) y carbonato de potasio (69,1 mg, 0,5 mmoles, 3 eq) en 3:1 tetrahidrofurano / agua (4 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (12,2 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min), después se calentó a 120 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma incolora (81,3 mg, 0,1 mmoles, 59%).

LC/MS ($C_{42}H_{60}N_8O_4SiS_2$) 833 $[M+H]^+$; RT 1,81 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,76 – 1,64 (m, 9H), 1,60 – 1,45 (m, 5H), 1,46 – 1,33 (m, 6H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (t, 3H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa A (81,3 mg, 0,1 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se enfrió en un baño de hielo, después se añadió ácido trifluoroacético (0,3 mL, 4,03 mmoles, 41 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido blanco (81,5 mg, 0,12 mmoles, > 100%).

LC/MS ($C_{36}H_{46}N_8O_3S_2$) 703 $[M+H]^+$; RT 1,56 (LCMS-V-B2)

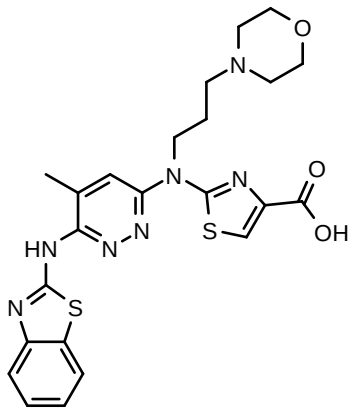
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 7,88 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (br s,1 H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,33 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,66 - 1,54 (m, 9H), 1,49 – 1,36 (m, 4H), 1,33 – 1,22 (m, 5H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (81,5 mg, 0,12 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (24,3 mg, 0,58 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2N, y se extrajo con 3:1 diclorometano / isopropanol. Los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida para rendir el producto deseado como un sólido de color crema (53,6 mg, 0,08 mmoles, 69%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{34}H_{43}N_8O_3S_2$: 675,2894, encontrado 675,2890.

<u>Ejemplo 44</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}[3-(morfolin-4-il)propil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-{[3-(morfolin-4-il)propil]amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió bromopiruvato de etilo (2,5 mL, 17,9 mmoles, 1,18 eq) a una suspensión de 3-(morfolin-4-il)propiltiourea (3,1 g, 15,3 mmoles, 1 eq) en etanol (50 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (4,5 mL, 30,5 mmoles, 2 eq), la mezcla se calentó a 85 ºC durante 4 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. Se añadió carbonato de potasio acuoso al 10% (150 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 150 mL) y salmuera (100 mL), después se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con 19:1 diclorometano / metanol (19:1) proporcionó un sólido que se trituró con heptano (50 mL), se filtró, se lavó con heptano

(50 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido marrón claro (4 g, 13,4 mmoles, 88%).

LC/MS ($C_{13}H_{21}N_3O_3S$) 300 $[M+H]^+$; RT 0,58 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (s, 1H), 6,48 (t, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,42 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,54 – 2,43 (m, 6H), 1,83 (p, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa B*: 2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)[3-(morfolin-4-il)propil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 350 mg, 8,75 mmoles, 1,31 eq) a una disolución del producto de la Etapa A (2 g, 6,68 mmoles, 1 eq) y 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (1,25 g, 7,67 mmoles, 1,15 eq) en 1,4-dioxano (30 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC, después durante 3 h a 60 ºC. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo (300 mL) y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (150 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con acetato de etilo proporcionó un aceite marrón. La trituración con heptano (15 mL) proporcionó un sólido que se recogió por filtración, se lavó con heptano (20 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido marrón claro (1,5 g, 3,52 mmoles, 53%).

LC/MS ($C_{18}H_{24}ClN_5O_3S$) 426 $[M+H]^+$; RT 0,96 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,51 (t, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,52 – 2,42 (m, 9H), 2,06 (p, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa C*: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}[3-(morfolin-4-il)propil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

El producto de la Etapa B (900 mg, 2,11 mmoles, 1 eq) y 2-aminobenzotiazol (350 mg, 2,33 mmoles, 1,1 eq) se añadieron a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (96,8 mg, 0,11 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (122 mg, 0,21 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,1 mL, 6,34 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 150 ºC durante 24 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con 10:1

diclorometano / metanol proporcionó una goma roja/marrón. La trituración con dietil éter (20 mL) proporcionó un sólido que se recogió por filtración, se lavó con dietil éter (2 x 10 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido marrón claro (875 mg, 1,62 mmoles, 77%).

LC/MS ($C_{25}H_{29}N_7O_3S_2$) 540 $[M+H]^+$; RT 1,12 (LCMS-V-B1)

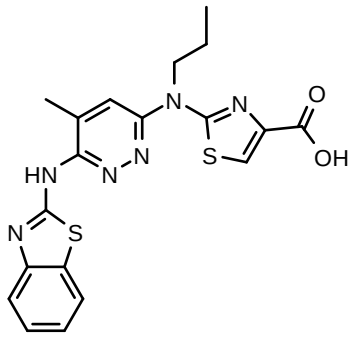
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,16 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 – 7,47 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,43 – 2,33 (m, 6H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa D</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}[3-(morfolin-4-il)propil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa C (300 mg, 0,56 mmoles, 1 eq) en 3:1 1,4-dioxano / agua (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (93,3 mg, 2,22 mmoles, 4 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla se filtró a través de celite y se lavó a su través con más agua (10 mL). El filtrado se acidificó con ácido acético y se agitó durante 15 min, después los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (10 mL) y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (180 mg, 0,35 mmoles, 63%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{23}H_{24}N_7O_3S_2$: 510,1388, encontrado 510,1406.

<u>Ejemplo 45</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(propil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-(propilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió bromopiruvato de etilo (4 mL, 28,7 mmoles, 1,13 eq) a una disolución de propiltiourea (3 g, 25,4 mmoles, 1 eq) en etanol (50 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (7 mL, 50,8 mmoles, 2 eq), la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (300 mL) y agua (150 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (150 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con diclorometano rindió el producto deseado como un aceite marrón claro que solidificó en reposo (3,4 g, 15,9 mmoles, 63%).

LC/MS ($C_9H_{14}N_2O_2S$) 215 $[M+H]^+$; RT 1,04 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,37 (q, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,24 (q, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 1,39 (t, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(propil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 500 mg, 12,5 mmoles, 1,25 eq) a una disolución del producto de la Etapa A (2,15 g, 10,0 mmoles, 1 eq) y 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (1,75 g, 10,7 mmoles, 1,07 eq) en 1,4-dioxano (30 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC, después durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (300 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado (150 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 150 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con diclorometano proporcionó un sólido que se trituró con heptano (30 mL), se filtró, se lavó con heptano (15 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanco (1,3 g, 3,81 mmoles, 38%).

LC/MS ($C_{14}H_{17}ClN_4O_2S$) 341 $[M+H]^+$; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 4H), 2,48 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,93 – 1,78 (m, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(propil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto de la Etapa B (850 mg, 2,49 mmoles, 1 eq) y 2-aminobenzotiazol (425 mg, 2,83 mmoles, 1,13 eq) se añadieron a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (114 mg, 0,12 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (144 mg, 0,25 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano

(10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,3 mL, 7,48 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 150 ºC durante 24 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con 39:1 diclorometano / metanol proporcionó un sólido amarillo oscuro que se trituró con metanol (15 mL), se filtró, se lavó con metanol (15 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (915 mg, 2,01 mmoles, 81%).

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_2S_2$) 455 $[M+H]^+$; RT 1,44 (LCMS-V-B1)

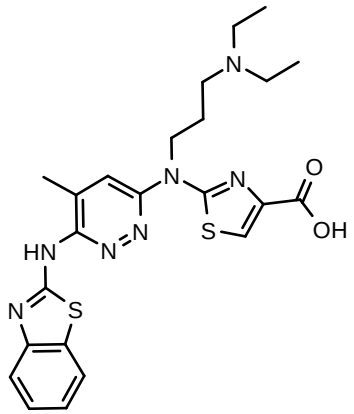
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,12 (br s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 9,0, 6,3 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,74 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

<u>Etapa D</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(propil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa C (250 mg, 0,55 mmoles, 1 eq) en 3:1 1,4-dioxano / agua (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (92,3 mg, 2,2 mmoles, 4 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (5 mL) y la disolución se filtró a través de celite y se lavó a su través con agua (10 mL). El filtrado se acidificó con ácido acético para proporcionar una suspensión, que se recogió por filtración, se lavó con agua (10 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo claro (185 mg, 0,43 mmoles, 79%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{19}H_{17}N_6O_2S_2$: 425,0860, encontrado 425,0867.

<u>Ejemplo 46</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}[3-(dietilamino)propil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió amoniaco (2M en isopropanol; 60 mL, 0,12 moles, 3,45 eq) a una disolución de isotiocianato de 3-(dietilamino)propilo (6 g, 34,8 mmoles, 1 eq) en isopropanol (15 mL) a 0 ºC y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC y después 18 h a temperatura ambiente. La suspensión se concentró *in vacuo*, después se trituró con heptano (50 mL), se filtró, y se lavó con heptano (2 x 25 mL). Se añadieron etanol (150 mL) y bromopiruvato de etilo (5 mL, 39,8 mmoles, 1,14 eq) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió trietilamina (10 mL, 69,7 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a 85 ºC durante 4 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con 19:1 diclorometano / metanol rindió el producto deseado como una goma marrón oscura (3,95 g, 13,8 mmoles, 40%).

LC/MS ($C_{13}H_{23}N_3O_2S$) 286 $[M+H]^+$; RT 0,78 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,42 (td, *J* = 6,2, 3,1 Hz, 2H), 2,64 – 2,51 (m, 6H), 1,84 – 1,76 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

<u>Etapa B</u>: 2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)[3-(dietilamino)propil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 700 mg, 17,5 mmoles, 1,26 eq) a una disolución del producto de la Etapa A (3,95 g, 13,8 mmoles, 1 eq) y 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (2,5 g, 15,3 mmoles, 1,11 eq) en 1,4-dioxano (50 mL) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC, después durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo (300 mL) y agua (150 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (150 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice)

eluyendo con 19:1 diclorometano / metanol rindió el producto deseado como una goma marrón (2,3 g, 5,58 mmoles, 40%).

LC/MS ($C_{18}H_{26}ClN_5O_2S$) 412 $[M+H]^+$; RT 1,00 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,47 (q, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,64 – 2,54 (m, 6H), 2,45 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,98 (q, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

<u>Etapa C</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}[3-(dietilamino)propil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto de la Etapa B (2,1 g, 5,1 mmoles, 1 eq) y 2-aminobenzotiazol (850 mg, 5,66 mmoles, 1,11 eq) se añadieron a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (233 mg, 0,25 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (295 mg, 0,51 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,7 mL, 15,3 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 150 ^{o}C durante 24 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con un gradiente de metanol al 5 – 10% en diclorometano proporcionó una goma amarilla oscura que se trituró con dietil éter (10 mL), se filtró, se lavó con dietil éter (10 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (240 mg, 0,46 mmoles, 9%).

LC/MS ($C_{25}H_{31}N_7O_2S_2$) 526 $[M+H]^+$; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

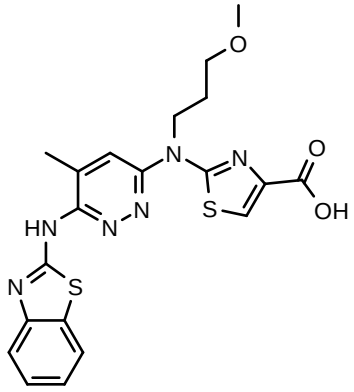
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,78 (br s, 1H), 7,88 – 7,67 (m, 4H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 3,22 – 3,12 (m, 4H), 2,52 – 2,39 (m, 5H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 9H).

<u>Etapa D</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}[3-(dietilamino)propil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa C (200 mg, 0,38 mmoles, 1 eq) en 3:1 1,4-dioxano / agua (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (63,9 mg, 1,52 mmoles, 4 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla se filtró a través de celite, lavando a su través con agua (10 mL). El filtrado se acidificó con ácido acético para proporcionar un sólido que se recogió por filtración, se lavó con agua (10 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo claro (105 mg, 0,21 mmoles, 55%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{23}H_{26}N_7O_2S_2$: 496,1595, encontrado 496,1614.

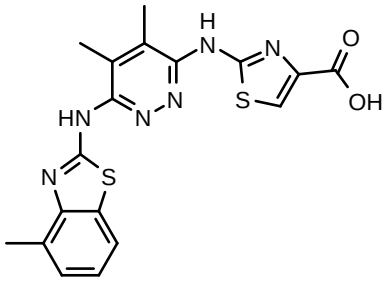
<u>Ejemplo 47</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



A una disolución del producto de la Preparación 11c, Etapa C (300 mg, 0,62 mmoles, 1 eq) en 3:1 1,4-dioxano / agua (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (104 mg, 2,48 mmoles, 4 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (15 mL) y la mezcla se acidificó con ácido acético para proporcionar un sólido que se recogió por filtración, se lavó con agua (25 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido naranja (245 mg, 0,54 mmoles, 87%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{20}H_{21}N_6O_3S_2$: 457,1111, encontrado 457,1119.

<u>Ejemplo 48</u>: Ácido 2-[[4,5-dimetil-6-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: N-(6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-4-metil-1,3-benzotiazol-2-amina

A 611 mg de *6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-amina* (3,9 mmoles, 1 eq.) y 884 mg de *2-bromo-4-metil-1,3-benzotiazol* (3,9 mmoles, 1 eq.) en 13 mL de *1,4-dioxano* se añadieron 1,5 g de *hidruro de sodio* (60% en peso, 37,5 mmoles, 9,6 eq.) y la mezcla se agitó a reflujo durante

1 h. Después de enfriar, la reacción se vertió en hielo-agua y se acidificó con HCl 2 N. La precipitación se retiró por filtración y se lavó con disolución de $NaHCO_3$ y se secó para proporcionar 810 mg (67%) del producto deseado.

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{14}H_{14}ClN_4S$: 305, encontrado 305.

<u>Etapa B</u>: 2-[[4,5-dimetil-6-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

La mezcla de 600 mg del producto de la *Etapa A* (1,96 mmoles, 1 eq.), 730 mg de *2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo* (4,24 mmoles, 2,1 eq.), 78 mg de $Pd_2(dba)_3$ (0,085 mmoles, 0,04 eq.), 124 mg de *4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno* (0,21 mmoles, 0,1 eq.) y 2,8 mL de DIPEA (8 eq.) en 16 mL de 1,4-dioxano se agitó a 185 °C en un reactor de microondas durante 1,5 h. Después de enfriar, los volátiles se eliminaron y el intermedio crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 328 mg (38%) del producto deseado.

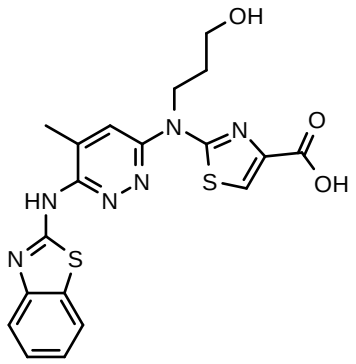
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-*d_6*) δ ppm 11,00/10,81 (s+brs, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (brs, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 4,29 (q, 2H), 2,57 (brs, 3H), 2,39/2,36 (s+s, 6H), 1,31 (t, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 126,9, 122,4, 121,7, 119,4, 60,8, 18,4, 14,7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$: 441,1167, encontrado: 441,1165.

<u>Etapa C</u>: ácido 2-[[4,5-dimetil-6-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxílico

La mezcla del producto de la *Etapa B*, $LiOH \times H_2O$, agua y 1,4-dioxano se agitó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar y concentrar, se añadió HCl 1 N y la precipitación se retiró por filtración, se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa en fase inversa para proporcionar el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{18}H_{17}N_6O_2S_2$: 413,0854, encontrado: 413,0855.

<u>Ejemplo 49</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-hidroxipropil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(3-hidroxipropil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió tribromuro de boro (1M en diclorometano; 16 mL, 16,2 mmoles, 2 eq) a una disolución del producto de la Preparación 11c, Etapa B (3 g, 8,09 mmoles, 1 eq) en diclorometano (50 mL) a -78 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 ºC, después se calentó a 50 ºC durante 1 h. La suspensión se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se repartió entre diclorometano (250 mL) e hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (150 mL). La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (2 x 150 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con 39:1 diclorometano / metanol proporcionó un sólido que se trituró con dietil éter (15 mL), se filtró, se lavó con dietil éter (20 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido naranja (900 mg, 2,52 mmoles, 31%).

LC/MS ($C_{14}H_{17}ClN_4O_3S$) 357 $[M+H]^+$; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 18,1, 1,1 Hz, 1H), 4,71 (td, *J* = 5,4, 1,1 Hz, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,43 (dd, *J* = 2,6, 0,9 Hz, 3H), 1,89 (p, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-hidroxipropil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto de la Etapa A (500 mg, 1,4 mmoles, 1 eq) y 2-aminobenzotiazol (240 mg, 1,6 mmoles, 1,14 eq) se añadieron a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (64,2 mg, 0,07 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (81,1 mg, 0,14 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó. Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,75 mL, 4,2 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 150 ºC durante 24 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró

in vacuo. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con 19:1 diclorometano / metanol proporcionó una goma roja/naranja que se trituró con dietil éter (15 mL), se filtró, se lavó con dietil éter (2 x 10 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido naranja (490 mg, 0,94 mmoles, 67%).

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$) 471 $[M+H]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

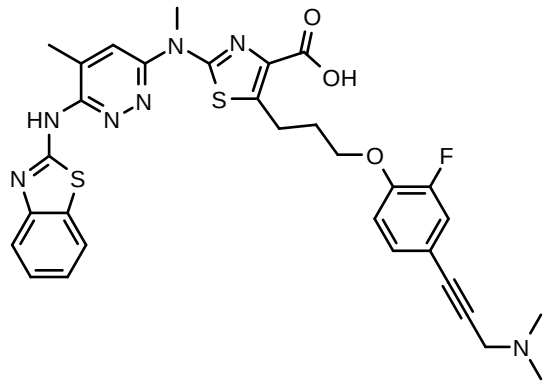
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,12 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (t, 1H), 4,74 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,90 (p, J = 6,5 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-hidroxipropil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (275 mg, 0,53 mmoles, 1 eq) en una mezcla 3:1 de 1,4-dioxano / agua (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (88,3 mg, 2,1 mmoles, 4 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (15 mL) y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se acidificó con ácido acético para proporcionar un sólido que se recogió por filtración, se lavó con agua (30 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (190 mg, 0,43 mmoles, 82%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{19}H_{19}N_6O_3S_2$: 443,0955, encontrado 443,0996.

<u>Ejemplo 50</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de la **Preparación 5g** y de la **Preparación 6b** como el fenol apropiado, se obtuvo el producto deseado.

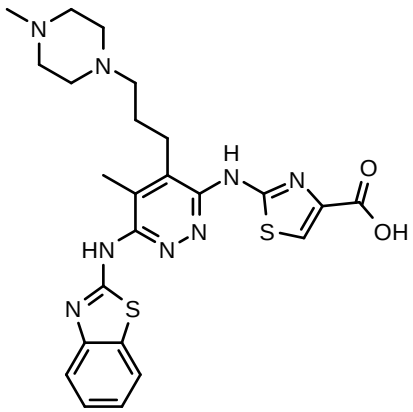
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,49 (brs, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,13 (qn, 2H), 1,29 (t, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,0, 127,2, 123,5, 123,2, 119,2, 117,7, 115,5, 111,9, 72,8, 68,5, 66,7, 60,7, 48,2, 44,0, 35,3, 31,1, 23,2, 17,9, 17,8, 14,6, -0,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{39}H_{49}FN_7O_4S_2Si$: 790,3035, encontrado 790,3023.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster etílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{31}H_{31}FN_7O_3S_2$: 632,1908, encontrado 632,1913.

<u>Ejemplo 51</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-[3-(benciloxi)propil]-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 9ma (500 mg, 1,18 mmoles, 1 eq), 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (284 mg, 1,65 mmoles, 1,4 eq), carbonato de cesio (575 mg, 1,76 mmoles, 1,5 eq), Xantphos (68,1 mg, 0,12 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (53,9 mg, 0,06 mmoles, 0,05 eq). El recipiente se evacuó

y se purgó con nitrógeno (x3), y después se añadió *alfa,alfa,alfa*-trifluorotolueno (20 mL). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min), después se calentó a 180 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La reacción se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 70% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (336 mg, 0,6 mmoles, 51%).

LC/MS ($C_{28}H_{28}N_6O_3S_2$) 561 $[M+H]^+$; RT 1,53 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,08 (br s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 6H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,76 (p, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-(3-hidroxipropil)-5-metilpiridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución enfriada del producto de la Etapa A (330 mg, 0,59 mmoles, 1 eq) en diclorometano anhidro (15 mL) se añadió gota a gota tricloruro de boro (1M en diclorometano; 1,18 mL, 1,18 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó durante 3 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se paró por la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se diluyó con diclorometano y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo* para rendir el producto deseado (301 mg, 0,64 mmoles, > 100%) como una mezcla con el éster metílico correspondiente que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$) 471 $[M+H]^+$; RT 1,295 (LCMS-V-B1).

<u>Etapa C</u>: 2-{[4-(3-hidroxipropil)-5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il]amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución enfriada del producto de la Etapa B (300 mg, 0,64 mmoles, 1 eq) en diclorometano (15 mL) se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,12 mL, 0,7 mmoles, 1,1 eq), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,28 mmoles, 2 eq) y DMAP (3,89 mg, 0,03 mmoles, 0,05 eq). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se enfrió hasta 0 °C y se paró por la adición de bicarbonato de sodio acuoso. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 70% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido naranja (105 mg,

0,17 mmoles, 27%) que se encontró que era una mezcla con el éster metílico correspondiente. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

LC/MS ($C_{27}H_{36}N_6O_4SiS_2$) 601 $[M+H]^+$; RT 1,59 (LCMS-V-B1)

<u>Etapa D</u>: 2-{[5-metil-4-(3-oxopropil)-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il]amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un matraz secado en horno se añadió dimetil sulfóxido (29,6 µL, 0,42 mmoles, 2,5 eq) en diclorometano (5 mL) y la disolución agitada se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota disolución de cloruro de oxalilo (2M; 91,5 µL, 0,18 mmoles, 1,1 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h. Una disolución del producto de la Etapa C (100 mg, 0,17 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió trietilamina (0,14 mL, 1 mmoles, 6 eq) y la mezcla se dejó calentar hasta 0 °C durante 1 h. La reacción se paró con agua (10 mL), se diluyó con bicarbonato de sodio (10 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un vidrio naranja (68 mg, 0,11 mmoles, 68%) que se encontró que era una mezcla con el éster metílico correspondiente y se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

LC/MS ($C_{27}H_{34}N_6O_4SiS_2$) 599 $[M+H]^+$; RT 1,62 (LCMS-V-B1).

<u>Etapa E</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa D (68 mg, 0,11 mmoles, 1 eq) en 3:1 metanol / ácido acético (8 mL) se añadió 1-metilpiperazina (25,2 µL, 0,23 mmoles, 2 eq) seguido de cianoborohidruro de sodio (14,3 mg, 0,23 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La reacción se paró por la adición de hidróxido de sodio acuoso 1M y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua seguido de salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se disolvió en diclorometano (5 mL), se añadió ácido trifluoroacético (1 mL), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1M (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por

cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de amoniaco metanólico 7N al 0 – 20% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio naranja (40 mg, 0,07 mmoles, 64%) que se encontró que era una mezcla con el éster metílico correspondiente y se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

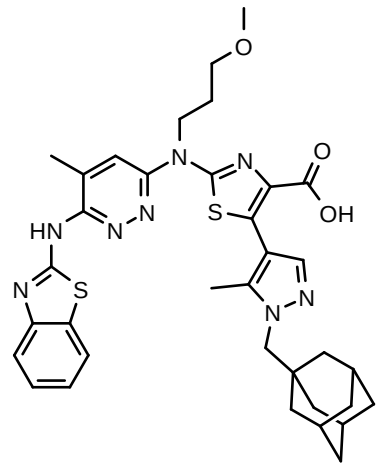
LC/MS ($C_{26}H_{32}N_8O_2S_2$) 553 $[M+H]^+$; RT 1,17 (LCMS-V-B1).

<u>Etapa F</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]piridazin-3-il}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa E (40 mg, 0,07 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (0,14 mL, 0,14 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se concentró *in vacuo,* después se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y se trituró con dietil éter, se filtró, se lavó con dietil éter y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo oscuro (14,4 mg, 0,03 mmoles, 38%) [como una sal de bis-ácido clorhídrico].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{24}H_{29}N_8O_2S_2$: 525,1849, encontrado 525,1888.

<u>Ejemplo 52</u>: Ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla del producto de la Preparación 11c (100 mg, 0,14 mmoles, 1 eq), el producto de la Preparación 10a (61,6 mg, 0,17 mmoles, 1,2 eq) y carbonato de potasio (59,8 mg, 0,43 mmoles, 3 eq) en 4:1 tetrahidrofurano / agua (5 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (10,6 mg, 0,01 mmoles, 0,1 eq). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min), después se calentó a 120 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma de color crema (89,2 mg, 0,11 mmoles, 73%).

LC/MS ($C_{43}H_{58}N_8O_4SiS_2$) 843 $[M+H]^+$; RT 1,88 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,23 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06 – 1,91 (m, 5H), 1,72 – 1,54 (m, 12H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (t, 2H), -0,13 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa A (89 mg, 0,11 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,71 mmoles, 64 eq). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano diluido, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (63,2 mg, 0,09 mmoles, 84%).

LC/MS ($C_{37}H_{44}N_8O_3S_2$) 713 $[M+H]^+$; RT 1,48 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,10 (br s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,71 (br s + s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 4,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H),

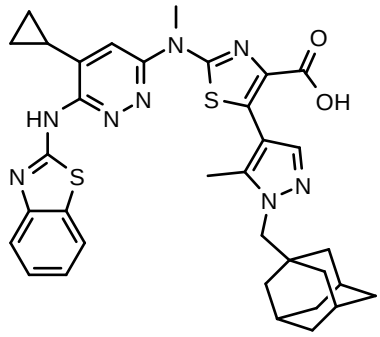
3,79 (s, 2H), 3,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 5H), 1,72 - 1,56 (m, 12H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (63 mg, 0,09 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (18,5 mg, 0,44 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con agua y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (11,5 mg, 0,02 mmoles, 19%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{35}H_{41}N_8O_3S_2$: 685,2738, encontrado 685,2753.

<u>Ejemplo 53</u>: Ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-ciclopropilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-[(5-ciclopropil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla del producto de la Preparación 11d (149 mg, 0,23 mmoles, 1 eq), el producto de la Preparación 10a (96,3 mg, 0,27 mmoles, 1,2 eq) y carbonato de potasio (93,4 mg, 0,68 mmoles, 3 eq) en 5:2 tetrahidrofurano / agua (7 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (16,5 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min), después se calentó a 120 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación

por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma blanca (130 mg, 0,16 mmoles, 71%).

LC/MS ($C_{42}H_{54}N_8O_3SiS_2$) 811 $[M+H]^+$; RT 1,64 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,81 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,23 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,01 – 1,92 (m, 3H), 1,71 – 1,54 (m, 12H), 1,21 – 1,13 (m, 5H), 1,12 – 1,07 (m, 2H), 0,90 (t, 3H), -0,13 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-ciclopropilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13,4 mmoles, 78,9 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (138 mg, 0,17 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) y la mezcla se agitó durante 18 h. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (104 mg, 0,15 mmoles, 90%).

LC/MS ($C_{36}H_{40}N_8O_2S_2$) 681 $[M+H]^+$; RT 1,45 (LCMS-V-B1)

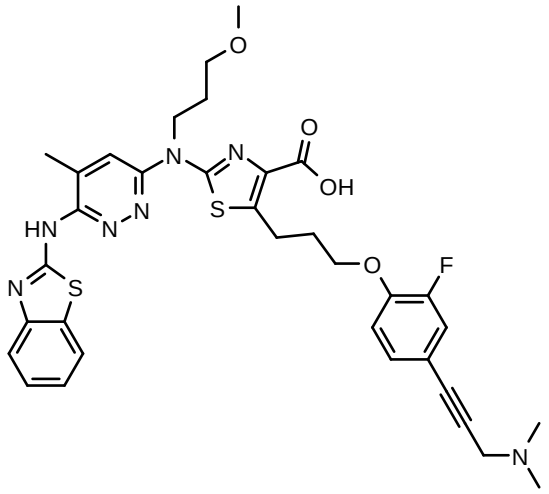
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,16 (br s, 1H), 7,76 (br s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,00 – 1,92 (m, 3H), 1,72 – 1,53 (m, 12H), 1,20 – 1,12 (m, 5H), 1,07 – 1,00 (m, 2H).

<u>Etapa C</u>: ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-ciclopropilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (104 mg, 0,15 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (32 mg, 0,76 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (83,5 mg, 0,13 mmoles, 84%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{34}H_{37}N_8O_2S_2$: 653,2475, encontrado 653,2475.

<u>Ejemplo 54</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (140,6 mg, 0,12 mmoles, 0,1 eq) a una disolución agitada del producto de la Preparación 11c (844 mg, 1,22 mmoles, 1 eq), alcohol propargílico (0,28 mL, 4,86 mmoles, 4 eq), trietilamina (1,02 mL, 7,3 mmoles, 6 eq) y yoduro de cobre(I) (46,4 mg, 0,24 mmoles, 0,2 eq) en dimetilformamida (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma marrón (671 mg, 1 mmoles, 83%).

LC/MS ($C_{31}H_{40}N_6O_5SiS_2$) 669 $[M+H]^+$; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,88 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,26 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,17 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,42 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,98 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-(3-hidroxipropil)-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una suspensión del producto de la Etapa A (671 mg, 1 mmoles, 1 eq) en 1:1 acetato de etilo / metanol (30 mL) se añadió a un matraz que contenía óxido de platino (IV) (0,02 g, 0,1 mmoles, 0,1 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se evacuó y se llenó con nitrógeno (x3), después se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agitó durante 3,5 h, después se filtró a través celite (10g) y se lavó a su través con metanol. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma amarilla (431 mg, 0,64 mmoles, 64%).

LC/MS ($C_{31}H_{44}N_6O_5SiS_2$) 673 $[M+H]^+$; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,96 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,80 (p, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa C</u>: 5-(3-yodopropil)-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución agitada del producto de la Etapa B (431 mg, 0,64 mmoles, 1 eq) en 4:1 dietil éter / acetonitrilo (25 mL) se añadió imidazol (65,4 mg, 0,96 mmoles, 1,5 eq), trifenilfosfina (252 mg, 0,96 mmoles, 1,5 eq), y yodo (244 mg, 0,96 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con tiosulfato de sodio acuoso al 10%, agua, y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla (378 mg, 0,48 mmoles, 75%).

LC/MS ($C_{31}H_{43}IN_6O_4SiS_2$) 783 $[M+H]^+$; RT 1,78 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 8,2, 6,9, 1,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (t,

2H), 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,21 – 3,14 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,14 (p, J = 6,9 Hz, 2H), 1,97 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa D</u>: 5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 38,6 mg, 0,96 mmoles, 2 eq) a una disolución del producto de la Preparación 6b (103 mg, 0,53 mmoles, 1,1 eq) en dimetilformamida (8 mL). Después de 10 min, la reacción se enfrió hasta 0 ºC y se añadió una disolución del producto de la Etapa C (378 mg, 0,48 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (8 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La reacción se paró con agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como una espuma marrón (115 mg, 0,14 mmoles, 28%).

LC/MS ($C_{42}H_{54}FN_7O_5SiS_2$) 848 $[M+H]^+$; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,38 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2, 35 (s, 2H), 2,48 – 2,41 (m, 9H), 2,13 (p, 2H), 1,97 (p, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,12 (s, 9H).

<u>Etapa E</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13,4 mmoles, 99 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa D (115 mg, 0,14 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) y la mezcla se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (32,2 mg, 0,04 mmoles, 33%).

LC/MS ($C_{36}H_{40}FN_7O_4S_2$) 718 $[M+H]^+$; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

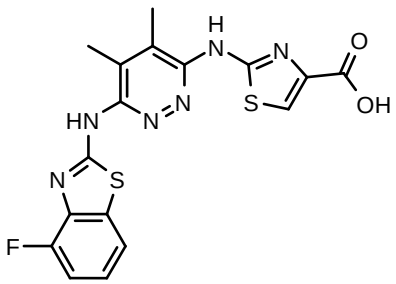
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 3H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,31 – 3,26 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,17 – 2,10 (m, 2H), 1,97 (p, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa F</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa E (32,2 mg, 0,04 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (9,41 mg, 0,22 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con agua, después se centrifugó y el disolvente se decantó. Se añadió tolueno al sólido residual y la mezcla se sonicó, se centrifugó, y el disolvente se decantó. El secado en vacío rindió el producto deseado como un sólido amarillo (29,6 mg, 0,04 mmoles, 96%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{34}H_{37}FN_7O_4S_2$: 690,2327, encontrado 690,2318.

<u>Ejemplo 55</u>: Ácido 2-[[6-[(4-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetil-piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: N-(6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-4-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina

A 158 mg de *6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-amina* (1 mmol, 1 eq.) y 232 mg de *2-bromo-4-fluoro-1,3-benzotiazol* (1 mmol, 1 eq.) en 8 mL de *1,4-dioxano* se añadieron 160 mg de *hidruro de sodio* (al 60% en peso, 4 mmoles, 4 eq.) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se paró con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas

combinadas y secadas se concentraron para proporcionar 311 mg (101%) del producto deseado.

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{13}H_{11}ClFN_4S$: 309, encontrado 309.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-[(4-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetil-piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

La mezcla de 300 mg del producto de la *Etapa A* (0,97 mmoles, 1 eq.), 167 mg de *2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo* (0,97 mmoles, 1 eq.), 33 mg de $Pd_2(dba)_3$ (0,036 mmoles, 0,04 eq.), 53 mg de *4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno* (0,092 mmoles, 0,1 eq.) y 0,23 mL de DIPEA (2 eq.) en 8 mL de 1,4-dioxano se agitó a 160 °C en un reactor de microondas durante 0,75 h. Después de enfriar, el producto crudo se purificó por cromatografía preparativa en fase inversa para proporcionar 110 mg (26%) del producto deseado.

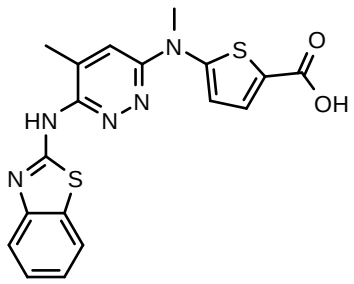
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,17 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 2,39/2,37 (s+s, 6H), 1,31 (t, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-[[6-[(4-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetil-piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxílico

La mezcla del producto de la *Etapa B*, $LiOH \times H_2O$, agua y 1,4-dioxano se agitó a reflujo durante 9 h. Después de enfriar y concentrar, se añadió HCl 1 N y la precipitación se retiró por filtración para proporcionar el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{17}H_{14}FN_6O_2S_2$: 417,0604, encontrado: 417,0595.

<u>Ejemplo 56</u>: Ácido 5-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)tiofeno-2-carboxílico



<u>Etapa A</u>: N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-(6-cloro-4-metilpiridazin-3-il)carbamato de terc-butilo

A una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,7 g, 26,1 mmoles, 3 eq) en diclorometano (40 mL) se añadió 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina (1,25 g, 8,71 mmoles, 1 eq) seguido de 4-

dimetilaminopiridina (53,2 mg, 0,44 mmoles, 0,05 eq) y la mezcla se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con 2:3 acetato de etilo / heptano proporcionó un sólido amarillo. La trituración con heptano (15 mL) proporcionó un sólido que se recogió por filtración, se lavó con heptano (2 x 15 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo claro (1,85 g, 5,38 mmoles, 62%).

LC/MS ($C_{15}H_{22}ClN_3O_4$) 188 $[M\text{-Boc-}t\text{Bu}+3H]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, 1H), 2,27 (d, 3H), 1,40 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-[(6-{bis[(terc-butoxi)carbonil]amino}-5-metilpiridazin-3-il)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo

Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (107 mg, 0,12 mmoles, 0,05 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (800 mg, 2,33 mmoles, 1 eq), 5-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo (439 mg, 2,79 mmoles, 1,2 eq), *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,16 mL, 6,98 mmoles, 3 eq) y Xantphos (135 mg, 0,23 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano proporcionó material que se trituró en dietil éter y los sólidos se recogieron por filtración para rendir el producto deseado como un sólido beige (442 mg, 0,95 mmoles, 41%).

LC/MS ($C_{21}H_{28}N_4O_6S$) 465 $[M+H]^+$; RT 1,10 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,22 (s, 1H), 7,64 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,74 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,39 (s, 18H).

<u>Etapa C</u>: 5-[(6-{bis[(terc-butoxi)carbonil]amino}-5-metilpiridazin-3-il)(metil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%; 60,9 mg, 1,52 mmoles, 1,6 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa B (442 mg, 0,95 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (10 mL). Después de 15 min, se añadió yodometano (0,12 mL, 1,9 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua (x2) seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de

sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (295 mg, 0,62 mmoles, 65%).

LC/MS ($C_{22}H_{30}N_4O_6S$) 479 $[M+H]^+$; RT 1,23 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,73 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 6,92 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,22 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,40 (s, 18H).

<u>Etapa D</u>: 5-[(6-amino-5-metilpiridazin-3-il)(metil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo

Una disolución del producto de la Etapa C (343 mg, 0,72 mmoles, 1 eq) en diclorometano (8 mL) se enfrió en un baño de hielo, después se añadió ácido trifluoroacético (2 mL, 26,8 mmoles, 37 eq). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. El disolvente se eliminó *in vacuo*, después el residuo se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho SCX-2 acondicionado con metanol (5 g). El cartucho se lavó con metanol, después se eluyó con amoniaco metanólico 3,5N. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el sólido resultante se trituró con dietil éter y se filtró para rendir el producto deseado como un sólido de color crema (142 mg, 0,51 mmoles, 71%).

LC/MS ($C_{12}H_{14}N_4O_2S$) 279 $[M+H]^+$; RT 0,67 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,59 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

<u>Etapa E</u>: 5-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo

Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (23,4 mg, 0,03 mmoles, 0,05 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa D (142 mg, 0,51 mmoles, 1 eq), 2-bromo-1,3-benzotiazol (131 mg, 0,61 mmoles, 1,2 eq), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,25 mL, 1,53 mmoles, 3 eq) y Xantphos (29,5 mg, 0,05 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 18 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 6% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido marrón (158 mg, 0,38 mmoles, 75%).

LC/MS ($C_{19}H_{17}N_5O_2S_2$) 412 $[M+H]^+$; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

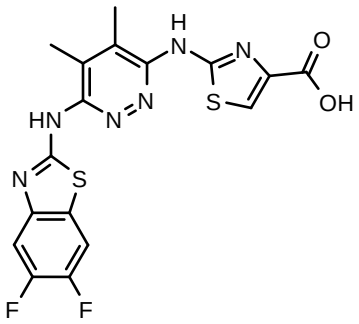
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,04 (br s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 3H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 6,80 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

***Etapa F*: ácido 5-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)tiofeno-2-carboxílico**

A una suspensión del producto de la Etapa E (158 mg, 0,38 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (161 mg, 3,84 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y la suspensión resultante se centrifugó, se decantó, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (90,5 mg, 0,23 mmoles, 59%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{18}H_{14}N_5O_2S_2$: 396,0594, encontrado 396,0576.

Ejemplo 57: Ácido 2-[[6-[(5,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetil-piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxílico



***Etapa A*: N-(6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-5,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-amina**

A 158 mg de *6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-amina* (1 mmol, 1 eq.) y 250 mg de *2-bromo-5,6-difluoro-1,3-benzotiazol* (1 mmol, 1 eq.) en 8 mL de *1,4-dioxano* se añadieron 160 mg de *hidruro de sodio* (al 60% en peso, 4 mmoles, 4 eq.) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se paró con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas y secadas se concentraron para proporcionar 300 mg (92%) del producto deseado.

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{13}H_{10}ClF_2N_4S$: 327, encontrado 327.

***Etapa B*: 2-[[6-[(5,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetil-piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo**

La mezcla de 300 mg del producto de la *Etapa A* (0,9 mmoles, 1 eq.), 155 mg de *2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo* (0,9 mmoles, 1 eq.), 33 mg de $Pd_2(dba)_3$ (0,036 mmoles, 0,04 eq.), 53 mg de *4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno* (0,092 mmoles, 0,1 eq.) y 0,23 mL de DIPEA (2 eq.) en 8 mL de 1,4-dioxano se agitó a 200 °C en un reactor de microondas durante 1 h. Después de enfriar, el producto crudo se purificó por cromatografía preparativa en fase inversa para proporcionar 110 mg (26%) del producto deseado.

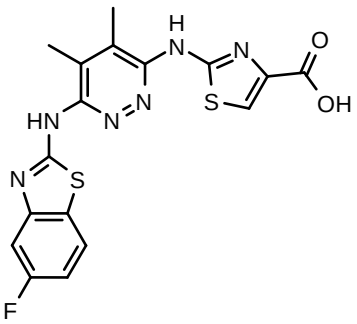
LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{19}H_{17}F_2N_6O_2S_2$: 463, encontrado 463.

<u>Etapa C</u>: ácido 2-[[6-[(5,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetil-piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxílico

La mezcla del producto de la *Etapa B*, $LiOH \times H_2O$, agua y 1,4-dioxano se agitó a reflujo durante 9 h. Después de enfriar, el producto crudo se purificó por cromatografía preparativa en fase inversa para proporcionar el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{17}H_{13}F_2N_6O_2S_2$: 435,0509, encontrado: 435,0506.

<u>Ejemplo 58</u>: Ácido 2-[[6-[(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetil-piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: N-(6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-il)-5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina

A 158 mg de 6-cloro-4,5-dimetil-piridazin-3-amina (1 mmol, 1 eq.) y 348 mg de 2-bromo-5-fluoro-1,3-benzotiazol (1,5 mmoles, 1,5 eq.) en 20 mL de 1,4-dioxano se añadieron 160 mg de hidruro de sodio (al 60% en peso, 4 mmoles, 4 eq.) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se paró con 2 mL de EtOH, se concentró, y se trató con 20 mL de agua. El sólido precipitado se retiró por filtración para proporcionar 300 mg (97%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 (dd, 1 H), 7,29 (dd, 1 H), 7,00 (td, 1 H), 2,34 (s, 3

H), 2,29 (s, 3 H); ^{13}C RMN (125 MHz DMSO-d_6) δ ppm 162,2, 161,9, 154,1, 152,0, 145,5, 137,4, 131,1, 125,8, 123,3, 110,6, 103,5, 15,7, 13,3; LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{13}H_{11}ClFN_4S$: 309,8, encontrado: 309 y 307 $[M-H]^-$.

***Etapa B*: 2-[[6-[(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetil-piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo**

La mezcla de 300 mg del producto de la *Etapa A* (0,97 mmoles, 1 eq.), 167 mg de 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (0,97 mmoles, 1 eq.), 36 mg de $Pd_2(dba)_3$ (0,039 mmoles, 0,04 eq.), 56 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,097 mmoles, 0,1 eq.) y 0,34 mL de DIPEA (2 eq.) en 10 mL de 1,4-dioxano se agitó a 200 °C en un reactor de microondas durante 1 h. Después de enfriar, el producto crudo se purificó por cromatografía preparativa en fase inversa para proporcionar 150 mg (35%) del producto deseado.

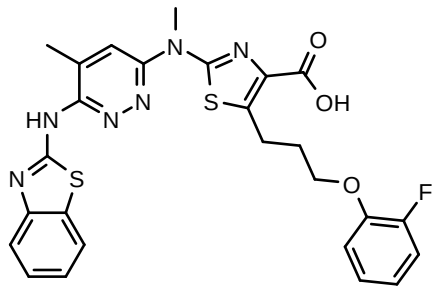
LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{19}H_{18}FN_6O_2S_2$: 445,5, encontrado: 445 y 443 $[M-H]^-$.

***Etapa C*: ácido 2-[[6-[(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4,5-dimetil-piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxílico**

La mezcla de 150 mg del producto de la *Etapa B* (0,338 mmoles, 1 eq.), 28 mg de $LiOH \times H_2O$ (0,67 mmoles, 2 eq.), y 10 gotas de agua en 10 mL de 1,4-dioxano se agitó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar y concentrar, el producto crudo se purificó por cromatografía preparativa en fase inversa para proporcionar 112 mg (79%) del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{17}H_{14}FN_6O_2S_2$: 417,0604, encontrado: 417,0598.

Ejemplo 59: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



***Etapa A*: 5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 19,5 mg, 0,49 mmoles, 2 eq) a una disolución de 2-fluorofenol (0,03 mL, 0,29 mmoles, 1,2 eq) en dimetilformamida (4 mL). Después de 15 min, la reacción se enfrió hasta 0 ºC y se añadió una disolución del producto de la Preparación 5g (177 mg, 0,24 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (3 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se paró por la adición de agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como una espuma beige (144 mg, 0,2 mmoles, 83%).

LC/MS ($C_{34}H_{41}FN_6O_4SiS_2$) 709 $[M+H]^+$; RT 1,62 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,28 – 7,08 (m, 4H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,17 – 2,08 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,12 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13,4 mmoles, 66 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (144 mg, 0,2 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como un sólido amarillo (71 mg, 0,12 mmoles, 61%).

LC/MS ($C_{28}H_{27}FN_6O_3S_2$) 579 $[M+H]^+$; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

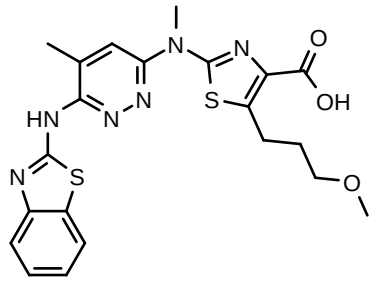
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,07 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 – 7,08 (m, 4H), 6,98 – 6,90 (m, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,14 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (71 mg, 0,12 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (25,7 mg, 0,61 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró en agua y los sólidos se recogieron por filtración. El sólido se trituró adicionalmente en dietil éter, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (49 mg, 0,09 mmoles, 73%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{26}H_{24}FN_6O_3S_2$: 551,1330, encontrado 551,1335.

<u>Ejemplo 60</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (36,4 mg, 0,04 mmoles, 0,1 eq) a una disolución agitada del producto de la Preparación 11b (200 mg, 0,31 mmoles, 1 eq), metil propargil éter (0,06 mL, 0,76 mmoles, 2,4 eq), trietilamina (0,26 mL, 1,88 mmoles, 6 eq) y yoduro de cobre(I) (12 mg, 0,06 mmoles, 0,2 eq) en dimetilformamida (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (78 mg, 0,12 mmoles, 40%).

LC/MS ($C_{29}H_{36}N_6O_4SiS_2$) 625 $[M+H]^+$; RT 1,56 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,26 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 10,7, 5,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

***Etapa B*: 5-(3-metoxipropil)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Una suspensión del producto de la Etapa A (78 mg, 0,12 mmoles, 1 eq) en 1:1 acetato de etilo / metanol (8 mL) se añadió a un matraz que contenía óxido de platino (IV) (2,83 mg, 0,01 mmoles, 0,1 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (x3), después se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó toda la noche. La mezcla se filtró a través de celite (2,5g), se eluyó con metanol, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como una espuma blanca (56,1 mg, 0,09 mmoles, 71%).

LC/MS ($C_{29}H_{40}N_6O_4SiS_2$) 629 $[M+H]^+$; RT 1,54 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,38 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,189 – 3,09 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,86 (p, 1H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

***Etapa C*: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13,4 mmoles, 150 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa B (56 mg, 0,09 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 6% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (40 mg, 0,08 mmoles, 90%).

LC/MS ($C_{23}H_{26}N_6O_3S_2$) 499 $[M+H]^+$; RT 1,25 (LCMS-V-B1)

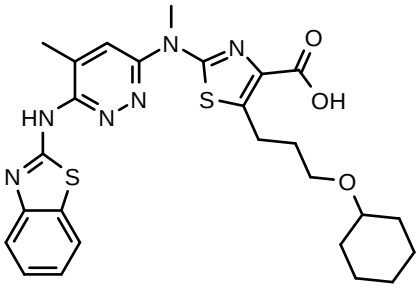
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,11 (br s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,39 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,18 – 3,10 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,94 – 1,82 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa D</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa C (40 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (16,8 mg, 0,4 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se concentró *in vacuo*, se trituró con agua y los sólidos se recogieron por filtración. El sólido se suspendió en 1,4-dioxano (4 mL), después se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 0,5 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se centrifugó y el disolvente se eliminó por decantación. El sólido se lavó con 1,4-dioxano (2 x 2 mL), después se centrifugó de nuevo y el disolvente se eliminó por decantación. El sólido se trituró finalmente con agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanquecino (28,4 mg, 0,06 mmoles, 75%) [como una sal del ácido clorhídrico].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{21}H_{23}N_6O_3S_2$: 471,1268, encontrado 471,1271.

<u>Ejemplo 61</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(ciclohexiloxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-(ciclohexiloxi)prop-1-in-1-il]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (36,4 mg, 0,04 mmoles, 0,1 eq) a una disolución agitada del producto de la Preparación 11b (200 mg, 0,31 mmoles, 1 eq), (prop-2-in-1-iloxi)ciclohexano (120 mg, 0,86 mmoles, 2,76 eq), trietilamina (0,26 mL, 1,88 mmoles, 6 eq) y yoduro de cobre(I) (12 mg, 0,06 mmoles, 0,2 eq) en dimetilformamida (6 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (x2) seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 70% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (50 mg, 0,07 mmoles, 23%).

LC/MS ($C_{34}H_{44}N_6O_4SiS_2$) 693 $[M+H]^+$; RT 1,66 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,25 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,57 – 3,49 (m, 1H), 2,48 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,95 – 1,86 (m, 2H), 1,73 – 1,65 (m, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,32 – 1,22 (m, 4H), 0,92 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-[3-(ciclohexiloxi)propil]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una suspensión del producto de la Etapa A (50 mg, 0,07 mmoles, 1 eq) en 1:1 acetato de etilo / metanol (6 mL) se añadió a un matraz que contenía óxido de platino (IV) (21,6 mg, 0,01 mmoles, 0,1 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (x3), después se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 18 h. La reacción se filtró a través de celite (2,5 g), se eluyó con acetato de etilo y metanol, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un vidrio incoloro (42,2 mg, 0,06 mmoles, 84%).

LC/MS ($C_{34}H_{48}N_6O_4SiS_2$) 697 $[M+H]^+$; RT 1,71 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,45 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H),

1,90 – 1,79 (m, 4H), 1,72 – 1,62 (m, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,28 – 1,17 (m, 5H), 0,96 – 0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa C</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(ciclohexiloxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (0,6 mL, 8,06 mmoles, 134 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa B (42 mg, 0,06 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (19,6 mg, 0,03 mmoles, 57%).

LC/MS ($C_{28}H_{34}N_6O_3S_2$) 567 $[M+H]^+$; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

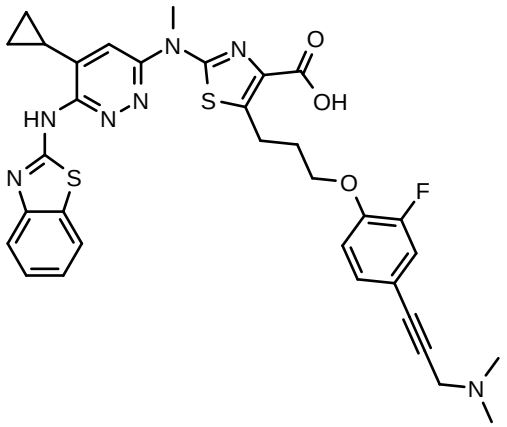
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,085 (br s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,46 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,15 (t, 2H), 247 (s, 3H), 1,92 – 1,81 (m, 4H), 1,73 – 1,62 (m, 2H), 1,52 – 1,43 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,29 - 1,15 (m, 4H).

<u>Etapa D</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(ciclohexiloxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa C (19,6 mg, 0,03 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (7,26 mg, 0,17 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 6,5 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (11 mg, 0,02 mmoles, 59%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{26}H_{31}N_6O_3S_2$: 539,1894, encontrado 539,1895.

<u>Ejemplo 62</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-ciclopropilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[(5-ciclopropil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)(metil)amino]-5-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (422 mg, 0,36 mmoles, 0,1 eq) a una disolución agitada del producto de la Preparación 11d (2,42 g, 3,65 mmoles, 1 eq), alcohol propargílico (0,86 mL, 14,6 mmoles, 4 eq), trietilamina (3,04 mL, 21,9 mmoles, 6 eq) y yoduro de cobre(I) (139 mg, 0,72 mmoles, 0,2 eq) en dimetilformamida (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (0,91 g, 1,43 mmoles, 39%).

LC/MS ($C_{30}H_{36}N_6O_4SiS_2$) 637 $[M+H]^+$; RT 1,44 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,18 (br s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,26 (td, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,00 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 5,88 (s, 2H), 5,43 (t, 1H), 4,39 (d, J = 5,9, 0,8 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 - 3,67 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,22 – 1,12 (m, 2H), 1,12 – 1,06 (m, 2H), 0,94 – 0,85 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-[(5-ciclopropil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)(metil)amino]-5-(3-hidroxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una suspensión del producto de la Etapa A (913 mg, 1,43 mmoles, 1 eq) en 1:1 acetato de etilo / metanol (40 mL) se añadió a un matraz que contenía óxido de platino (IV) (32,6 mg, 0,14 mmoles, 0,1 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (x3), después se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno y se

agitó durante 3,5 h. La reacción se filtró a través de celite (10 g), se eluyó con metanol, y el disolvente se eliminó *in vacuo.* La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 70% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma de color crema (762 mg, 1,19 mmoles, 83%).

LC/MS ($C_{30}H_{40}N_6O_4SiS_2$) 641 $[M+H]^+$; RT 1,44 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,56 (t, J = 5,1, 3,1 Hz, 1H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,17 – 3,07 (m, 2H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 1,79 (p, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,19 – 1,12 (m, 2H), 1,11 – 1,04 (m, 2H), 0,94 – 0,86 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa C</u>: 2-[(5-ciclopropil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)(metil)amino]-5-(3-yodopropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución agitada del producto de la Etapa B (762 mg, 1,19 mmoles, 1 eq) en 10:3 dietil éter / acetonitrilo (26 mL) se añadió imidazol (122 mg, 1,78 mmoles, 1,5 eq), trifenilfosfina (468 mg, 1,78 mmoles, 1,5 eq) y yodo (453 mg, 1,78 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio seguido de agua, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma de color crema (613 mg, 0,82 mmoles, 69%).

LC/MS ($C_{30}H_{39}IN_6O_3SiS_2$) 751 $[M+H]^+$; RT 1,62 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 8,2, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,74 – 3,65 (m, 2H), 3,38 – 3,29 (m, 2H), 3,17 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,14 (p, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,20 – 1,11 (m, 2H), 1,10 – 1,04 (m, 2H), 0,95 – 0,85 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa D</u>: 2-[(5-ciclopropil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)(metil)amino]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 65,3 mg, 1,63 mmoles, 2 eq) a una disolución del producto de la Preparación 6b (189 mg, 0,98 mmoles, 1,2 eq) en dimetilformamida (10 mL). Después de 10 min, la reacción se enfrió hasta 0 ºC y se añadió una disolución del producto de la Etapa C (613 mg, 0,82 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (10 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 h. La reacción se paró por la adición de agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2N y se extrajo con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano proporcionó un sólido que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (método de HPLC-V-A1) para rendir el producto deseado como un sólido blanquecino (283 mg, 0,35 mmoles, 43%).

LC/MS ($C_{41}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 816 $[M+H]^+$; RT 1,41 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,35 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,33 – 7,11 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,25 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,10(p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,19 – 1,11 (m, 2H), 1,10 – 1,02 (m, 2H), 0,89 (dd, J = 8,7, 7,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa E</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-ciclopropilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (4 mL, 53,7 mmoles, 155 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa D (283 mg, 0,35 mmoles, 1 eq) en diclorometano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (56,5 mg, 0,08 mmoles, 24%).

LC/MS ($C_{35}H_{36}FN_7O_3S_2$) 686 $[M+H]^+$; RT 1,12 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,71 (br s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 7,27 – 7,10 (m, 4H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 2,49 –

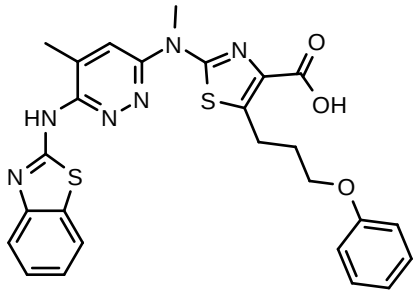
2,45 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,13 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,20 – 1,10 (m, 2H), 1,06 – 0,99 (m, 2H).

<u>Etapa F</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-ciclopropilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa E (56,5 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (17,3 mg, 0,41 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 6,5 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (46,5 mg, 0,07 mmoles, 86%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{33}H_{33}FN_7O_3S_2$: 658,2065, encontrado 658,2070.

<u>Ejemplo 63</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (85,2 mg, 0,08 mmoles, 0,1 eq) a una disolución agitada del producto de la Preparación 11b (469 mg, 0,74 mmoles, 1 eq), fenil propargil éter (0,38 mL, 2,96 mmoles, 4 eq), trietilamina (0,62 mL, 4,42 mmoles, 6 eq) y yoduro de cobre(I) (28,1 mg, 0,14 mmoles, 0,2 eq) en dimetilformamida (12 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un

gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma marrón (296 mg, 0,43 mmoles, 58%).

LC/MS ($C_{34}H_{38}N_6O_4SiS_2$) 687 $[M+H]^+$; RT 1,57 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,26 (ddd, J = 9,2, 5,5, 1,5 Hz, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 2H), 7,00 (tt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 – 3,70 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una suspensión del producto de la Etapa A (296 mg, 0,43 mmoles, 1 eq) en 1:1 acetato de etilo / metanol (10 mL) se añadió a un matraz que contenía óxido de platino (IV) (9,78 mg, 0,04 mmoles, 0,1 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (x3), después se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó toda la noche. La reacción se filtró a través de celite (2,5 g), se eluyó con metanol, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma marrón (148 mg, 0,21 mmoles, 50%).

LC/MS ($C_{34}H_{42}N_6O_4SiS_2$) 691 $[M+H]^+$; RT 1,59 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,33 – 7,22 (m, 3H), 7,05 – 6,88 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,78 (s, H), 3,73 (t, 2H), 3,33 – 3,22 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,11 (p, 1H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa C</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió lentamente ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 3 mL) a una disolución del producto de la Etapa B (148 mg, 0,21 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y

se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (46,7 mg, 0,08 mmoles, 39%).

LC/MS ($C_{28}H_{28}N_6O_3S_2$) 561 $[M+H]^+$; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

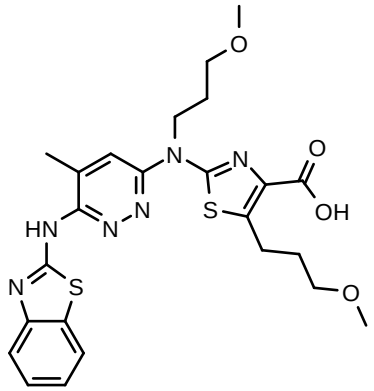
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,07 (br s, 1H), 8,01 - 7,81 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,00 – 6,88 (m, 3H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,21 – 1,99 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa D</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa C (46,7 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (17,5 mg, 0,42 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 6 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró en agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (28,7 mg, 0,05 mmoles, 65%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{26}H_{23}N_6O_3S_2$: 531,1279, encontrado 531,1285.

<u>Ejemplo 64</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-(3-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (83,3 mg, 0,08 mmoles, 0,1 eq) a una disolución agitada del producto de la Preparación 11c (500 mg, 0,72 mmoles, 1 eq), metil propargil éter (0,24 mL, 2,88 mmoles, 4 eq), trietilamina (0,6 mL, 4,32 mmoles, 6 eq) y yoduro de cobre(I) (27,5 mg, 0,14 mmoles, 0,2 eq) en dimetilformamida (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ^{o}C toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 80% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma marrón (337 mg, 0,49 mmoles, 68%).

LC/MS ($C_{32}H_{42}N_6O_5SiS_2$) 683 $[M+H]^+$; RT 1,57 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 7,26 (dt, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,51 – 4,44 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,42 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,48 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,99 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-(3-metoxipropil)-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una suspensión del producto de la Etapa A (337 mg, 0,49 mmoles, 1 eq) en 1:1 acetato de etilo / metanol (10 mL) se añadió a un matraz que contenía óxido de platino (IV) (11,2 mg, 0,05 mmoles, 0,1 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (x3), después se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó toda la noche. La reacción se filtró a través de celite (2,5 g), se eluyó con acetato de etilo, después metanol, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 3% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma amarilla (286 mg, 0,42 mmoles, 84%).

LC/MS ($C_{32}H_{46}N_6O_5SiS_2$) 687 $[M+H]^+$; RT 1,58 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,68 (m, 2H),

3,48 – 3,36 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,16 – 3,09 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

***Etapa C*: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-(3-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 5 mL, 20 mmoles, 48 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa B (286 mg, 0,42 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como una espuma amarilla (162 mg, 0,29 mmoles, 70%).

LC/MS ($C_{26}H_{32}N_6O_4S_2$) 557 $[M+H]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

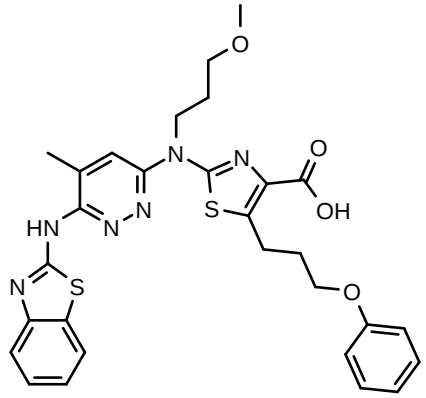
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,06 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (br s + s, 2H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 – 3,37 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 8,7, 6,7 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa D*: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-(3-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una disolución del producto de la Etapa C (162 mg, 0,29 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (60,9 mg, 1,45 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*, después se disolvió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2N y se volvió a evaporar. El residuo se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido beige (87,8 mg, 0,17 mmoles, 57%) [como una sal del ácido clorhídrico].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{24}H_{29}N_6O_4S_2$: 529,1686, encontrado 529,1685.

Ejemplo 65: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (83,3 mg, 0,08 mmoles, 0,1 eq) a una disolución agitada del producto de la Preparación 11c (500 mg, 0,72 mmoles, 1 eq), fenil propargil éter (0,36 mL, 2,88 mmoles, 4 eq), trietilamina (0,6 mL, 4,32 mmoles, 6 eq) y yoduro de cobre(I) (27,5 mg, 0,14 mmoles, 0,2 eq) en dimetilformamida (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma marrón (356 mg, 0,48 mmoles, 66%).

LC/MS ($C_{37}H_{44}N_6O_5SiS_2$) 745 $[M+H]^+$; RT 1,67 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 7,00 (tt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,45 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,67 (m, 2H), 3,41 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,98 (p, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una suspensión del producto de la Etapa A (356 mg, 0,48 mmoles, 1 eq) en acetato de etilo (5 mL) se añadió a un matraz que contenía óxido de platino (IV) (10,8 mg, 0,05 mmoles, 0,1 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con

nitrógeno (x3), después se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó toda la noche. La reacción se filtró a través de celite (2,5 g), se eluyó con acetato de etilo y metanol, y el disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla (286 mg, 0,38 mmoles, 80%).

LC/MS ($C_{37}H_{48}N_6O_5SiS_2$) 749 $[M+H]^+$; RT 1,66 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 6,98 – 6,88 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 4,40 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,05 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,31 – 3,26 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,17 – 2,06 (m, 2H), 2,03 – 1,92 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1, 5,2 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa C</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió lentamente ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano; 5 mL, 20 mmoles, 52 eq) a una disolución del producto de la Etapa B (286 mg, 0,38 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como una espuma amarilla (145 mg, 0,23 mmoles, 62%).

LC/MS ($C_{31}H_{34}N_6O_4S_2$) 619 $[M+H]^+$; RT 1,40 (LCMS-V-B1)

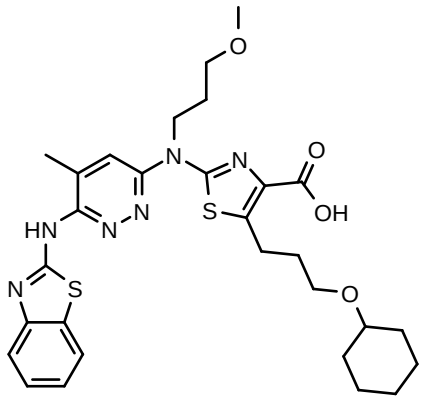
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,07 (br s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,68 (br s + s, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 7,00 – 6,89 (m, 3H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,33 – 3,27 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa D</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-(3-fenoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa C (145 mg, 0,23 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (49,3 mg, 1,17 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 7 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*, se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido marrón (90,6 mg, 0,15 mmoles, 65%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{29}H_{31}N_6O_4S_2$: 591,1843, encontrado 591,1843.

<u>Ejemplo 66</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-[3-(ciclohexiloxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-(ciclohexiloxi)prop-1-in-1-il]-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (83,3 mg, 0,08 mmoles, 0,1 eq) a una disolución agitada del producto de la Preparación 11c (500 mg, 0,72 mmoles, 1 eq), (prop-2-in-1-iloxi)ciclohexano (400 mg, 2,88 mmoles, 4 eq), trietilamina (0,60 mL, 4,32 mmoles, 6 eq) y yoduro de cobre(I) (27,5 mg, 0,14 mmoles, 0,2 eq) en dimetilformamida (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 70% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma marrón (330 mg, 0,44 mmoles, 61%).

LC/MS ($C_{37}H_{50}N_6O_5SiS_2$) 751 $[M+H]^+$; RT 1,81 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,27 (ddd, J = 8,3, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,46 (t, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (t,

2H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,98 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,94 – 1,86 (m, 2H), 1,75 – 1,63 (m, 2H), 1,54 – 1,45 (m, 2H), 1,36 – 1,17 (m, 7H), 0,92 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-[3-(ciclohexiloxi)propil]-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una suspensión del producto de la Etapa A (330 mg, 0,44 mmoles, 1 eq) en 1:1 acetato de etilo / metanol (10 mL) se añadió a un matraz que contenía óxido de platino (IV) (9,98 mg, 0,04 mmoles, 0,1 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (x3), después se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó toda la noche. La reacción se filtró a través de celite (2,5 g), se eluyó con acetato de etilo y metanol, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla (272 mg, 0,36 mmoles, 82%).

LC/MS ($C_{37}H_{54}N_6O_5SiS_2$) 755 $[M+H]^+$; RT 1,79 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,26 (ddd, J = 8,2, 6,9, 1,6 Hz, 1H), 4,38 (t, 2H), 4,27 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,50 – 3,38 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,23 – 3,19 (m, 1H), 3,14 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,97 (p, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 5H), 1,72 – 1,58 (m, 2H), 1,52 – 1,39 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,28 – 1,14 (m, 4H), 0,92 (t, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa C</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-[3-(ciclohexiloxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano; 4 mL, 16 mmoles, 45 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa B (272 mg, 0,36 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como una espuma amarilla (120 mg, 0,19 mmoles, 53%).

LC/MS ($C_{31}H_{40}N_6O_4S_2$) 625 $[M+H]^+$; RT 1,45 (LCMS-V-B1)

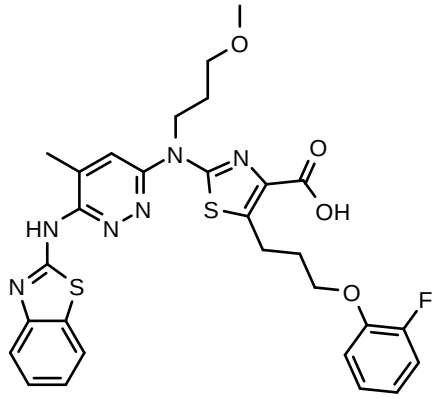
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,09 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (br s + s, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (dt, J = 9,9, 6,1 Hz, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,24 – 3,20 (m, 1H), 3,15 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,97 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,94 – 1,78 (m, 4H), 1,74 – 1,62 (m, 2H), 1,54 – 1,41 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29 – 1,16 (m, 4H).

<u>Etapa D</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-[3-(ciclohexiloxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa C (120 mg, 0,19 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (40,3 mg, 0,96 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*, se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (98 mg, 0,16 mmoles, 86%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{29}H_{37}N_6O_4S_2$: 597,2312, encontrado 597,2314.

<u>Ejemplo 67</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (83,3 mg, 0,08 mmoles, 0,1 eq) a una disolución agitada del producto de la Preparación 11c (500 mg, 0,72 mmoles, 1 eq), alcohol propargílico (0,16 mL, 2,88 mmoles, 4 eq), trietilamina (0,60 mL, 4,32 mmoles, 6 eq) y yoduro de cobre(I) (27,5 mg, 0,14 mmoles, 0,2 eq) en dimetilformamida (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta

temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido marrón (362 mg, 0,54 mmoles, 75%).

LC/MS ($C_{31}H_{40}N_6O_5SiS_2$) 669 $[M+H]^+$; RT 1,45 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,88 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,27 (ddd, J = 8,3, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 – 3,68 (m, 2H), 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,99 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-(3-hidroxipropil)-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una suspensión del producto de la Etapa A (362 mg, 0,54 mmoles, 1 eq) en 1:1 acetato de etilo / metanol (10 mL) se añadió a un matraz que contenía óxido de platino (IV) (12,3 mg, 0,05 mmoles, 0,1 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (x3), después se evacuó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó toda la noche. La mezcla se filtró a través de celite (2,5 g), se eluyó con metanol, y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 80% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma de color crema (230 mg, 0,34 mmoles, 63%).

LC/MS ($C_{31}H_{44}N_6O_5SiS_2$) 673 $[M+H]^+$; RT 1,47 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 8,3, 6,9, 1,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,57 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 3,52 – 3,44 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,16 – 3,08 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,96 (p, J = 6,4 Hz, 2H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa C</u>: 5-(3-yodopropil)-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución agitada del producto de la Etapa B (230 mg, 0,34 mmoles, 1 eq) en 3:1 dietil éter / acetonitrilo (16 mL) se añadió imidazol (34,9 mg, 0,51 mmoles, 1,5 eq), trifenilfosfina (135 mg, 0,51 mmoles, 1,5 eq) y yodo (130 mg, 0,51 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio seguido de agua, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla (129 mg, 0,16 mmoles, 48%).

LC/MS ($C_{31}H_{43}IN_6O_4SiS_2$) 783 $[M+H]^+$; RT 1,63 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,26 (ddd, J = 8,3, 6,9, 1,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,40 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40 – 3,28 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,21 – 3,14 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 2,02 – 1,95 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa D</u>: 5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-2-[(3-metoxipropil)(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 13,2 mg, 0,33 mmoles, 2 eq) a una disolución de 2-fluorofenol (0,02 mL, 0,2 mmoles, 1,2 eq) en dimetilformamida (3 mL). Después de 15 min, la mezcla se enfrió hasta 0 ^oC y se añadió una disolución del producto de la Etapa C (129 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (3 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se paró por la adición de agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2N, y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 6% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma de color crema (75,6 mg, 0,1 mmoles, 60%).

LC/MS ($C_{37}H_{47}FN_6O_5SiS_2$) 767 $[M+H]^+$; RT 1,61 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,30 – 7,07 (m, 4H), 6,97 – 6,89 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H),

4,13 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,78 – 3,69 (m, 2H), 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,25 – 2,05 (m, 2H), 1,97 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

***Etapa E*: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 1 mL, 4 mmoles, 40,6 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa D (75,6 mg, 0,1 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (36,2 mg, 0,06 mmoles, 58%).

LC/MS ($C_{31}H_{33}FN_6O_4S_2$) 637 $[M+H]^+$; RT 1,39 (LCMS-V-B1)

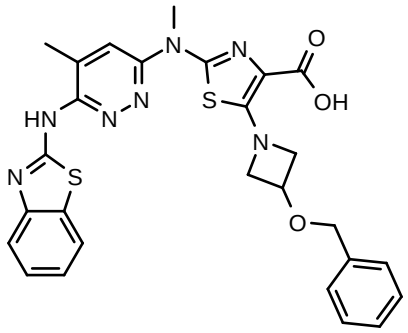
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 7,92 (br s, 1H), 7,67 (br s + s, 2H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 – 7,08 (m, 4H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 4,39 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,47 (s, 2H), 2,22 – 2,06 (m, 2H), 1,97 (p, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa F*: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-metoxipropil)amino)-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una disolución del producto de la Etapa E (36,2 mg, 0,06 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (11,9 mg, 0,28 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como un sólido beige (19,5 mg, 0,03 mmoles, 56%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{29}H_{30}FN_6O_4S_2$: 609,1749, encontrado 609,1753.

Ejemplo 68: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(benciloxi)azetidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-(benciloxi)azetidin-1-il]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se añadió el producto de la Preparación 11b (500 mg, 0,79 mmoles, 1 eq), hidrocloruro de 3-(benciloxi)azetidina (314 mg, 1,57 mmoles, 2 eq), carbonato de cesio (769 mg, 2,36 mmoles, 3 eq), y 1,4-dioxano (10 mL). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min) antes de añadir Xantphos Pd G3 (74,7 mg, 0,08 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 140 ºC durante 2 h bajo irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua seguido de salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma amarilla (380 mg, 0,53 mmoles, 67%).

LC/MS ($C_{35}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 718 $[M+H]^+$; RT 1,53 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (d, 1H), 7,57 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 4H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,52 – 4,44 (m, 1H), 4,32 (ddd, J = 8,9, 6,3, 1,2 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,76 – 3,70 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,44 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(benciloxi)azetidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13,4 mmoles, 96,3 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (100 mg, 0,14 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y

se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (48 mg, 0,08 mmoles, 59%).

LC/MS ($C_{29}H_{29}N_7O_3S_2$) 588 $[M+H]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

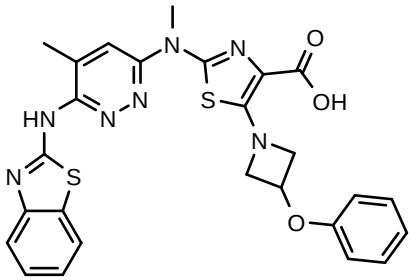
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,02 (br s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,59 (br s + s, 2H), 7,44 – 7,28 (m, 6H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,51 – 4,46 (m, 1H), 4,37 – 4,28 (m, 2H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(benciloxi)azetidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (48 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (17,1 mg, 0,41 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró en agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido beige (33,2 mg, 0,06 mmoles, 73%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{27}H_{26}N_7O_3S_2$: 560,1533, encontrado 560,1531.

<u>Ejemplo 69</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-fenoxiazetidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(3-fenoxiazetidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial secado en horno se añadió el producto de la Preparación 11b (100 mg, 0,16 mmoles, 1 eq), hidrocloruro de 3-fenoxi-azetidina (58,4 mg, 0,31 mmoles, 2 eq), carbonato de cesio

(154 mg, 0,47 mmoles, 3 eq), y 1,4-dioxano (4 mL). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla nitrógeno (10 min) y se añadió rac-BINAP Pd G3 (15,6 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 24 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (55,7 mg, 0,08 mmoles, 50%).

LC/MS ($C_{34}H_{41}N_7O_4SiS_2$) 704 $[M+H]^+$; RT 1,60 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (d, 1H), 7,59 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 7,00 (tt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (dt, J = 7,7, 1,1 Hz, 2H), 5,85 (s, 2H), 5,16 (tt, J = 6,6, 3,8 Hz, 1H), 4,62 – 4,53 (m, 2H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,18 – 4,09 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-fenoxiazetidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13,4 mmoles, 170 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (55,7 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (20,4 mg, 0,04 mmoles, 45%).

LC/MS ($C_{28}H_{27}N_7O_3S_2$) 574 $[M+H]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

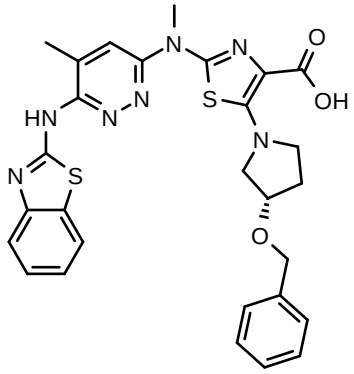
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (br s, 1H), 7,60 (br s + s, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,01 (tt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (dt, J = 7,8, 1,1 Hz, 2H), 5,16 (tt, J = 6,5, 3,7 Hz, 1H), 4,62 – 4,53 (m, 2H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,17 – 4,10 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-fenoxiazetidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (20 mg, 0,03 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (7,31 mg, 0,17 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se concentró *in vacuo*, se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido beige (11,2 mg, 0,02 mmoles, 59%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{26}H_{24}N_7O_3S_2$: 546,1377, encontrado 546,1381.

<u>Ejemplo 70</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(3*S*)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[(3S)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial secado en horno se añadió el producto de la Preparación 11b (200 mg, 0,31 mmoles, 1 eq), hidrocloruro de (*S*)-3-benciloxi-pirrolidina (135 mg, 0,63 mmoles, 2 eq), carbonato de cesio (308 mg, 0,94 mmoles, 3 eq), y 1,4-dioxano (8 mL). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min) antes de la adición de rac-BINAP Pd G3 (15,6 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 24 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma amarilla (113 mg, 0,15 mmoles, 49%).

LC/MS ($C_{36}H_{45}N_7O_4SiS_2$) 732 $[M+H]^+$; RT 1,54 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 4H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,60 – 4,48 (m, 2H), 4,30 – 4,26 (m, 1H), 4,25 –

4,17 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,64 – 3,52 (m, 2H), 3,48 – 3,36 (m, 2H), 2,44 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,14 (s, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(3S)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 4 mL, 16 mmoles, 104 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (113 mg, 0,15 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla se agitó a 40 ºC toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (83 mg, 0,14 mmoles, 89%).

LC/MS ($C_{30}H_{31}N_7O_3S_2$) 602 $[M+H]^+$; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

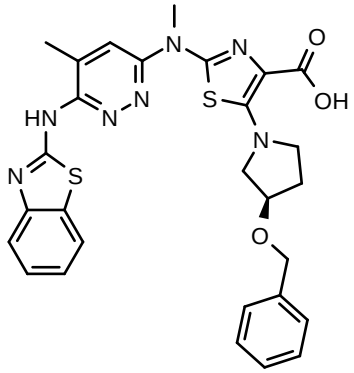
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,96 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,60 (br s + s, 2H), 7,42 – 7,23 (m, 5H), 7,21 (s, 2H), 4,61 – 4,48 (m, 2H), 4,33 – 4,26 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 2H), 3,73 (dd, J = 11,4, 4,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,64 – 3,53 (m, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,26 – 2,05 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(3S)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (83 mg, 0,14 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (8 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (28,9 mg, 0,69 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*, se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (65,6 mg, 0,11 mmoles, 83%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{28}H_{28}N_7O_3S_2$: 574,1690, encontrado 574,1687.

<u>Ejemplo 71</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(3*R*)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[(3R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial secado en horno se añadió el producto de la Preparación 11b (200 mg, 0,31 mmoles, 1 eq), hidrocloruro de (*R*)-3-benciloxi-pirrolidina (135 mg, 0,63 mmoles, 2 eq), carbonato de cesio (308 mg, 0,94 mmoles, 3 eq), y 1,4-dioxano (8 mL). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min) antes de la adición de rac-BINAP Pd G3 (31,2 mg, 0,03 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 24 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (101 mg, 0,14 mmoles, 44%).

LC/MS ($C_{36}H_{45}N_7O_4SiS_2$) 732 $[M+H]^+$; RT 1,55 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (d, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 4H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,60 – 4,47 (m, 2H), 4,32 – 4,25 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 2H), 3,77 – 3,68 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,62 – 3,52 (m, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,22 – 2,09 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(3R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 4 mL, 16 mmoles, 117 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (101 mg, 0,14 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla se agitó a 40 ºC toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada

(CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma amarilla (80 mg, 0,13 mmoles, 97%).

LC/MS ($C_{30}H_{31}N_7O_3S_2$) 602 $[M+H]^+$; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

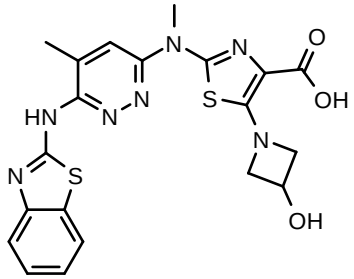
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,98 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (br s + s, 2H), 7,42 – 7,11 (m, 7H), 4,60 – 4,48 (m, 2H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 3,42 (td, J = 9,3, 8,7, 3,4 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,25 – 2,06 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa C*: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(3R)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una disolución del producto de la Etapa B (80 mg, 0,13 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (28 mg, 0,67 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*, se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (50,1 mg, 0,09 mmoles, 65%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{28}H_{28}N_7O_3S_2$: 574,1690, encontrado 574,1723.

Ejemplo 72: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



***Etapa A*: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Una disolución del producto del **Ejemplo 68, Etapa B** (94,2 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se enfrió hasta -78 ºC y se añadió lentamente tricloruro de boro (1M en diclorometano; 0,48 mL, 0,48 mmoles, 3 eq). La mezcla se mantuvo a -78 ºC durante 1 h, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se paró por la

adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado, después se extrajo con diclorometano (x2) seguido de 3:1 diclorometano / isopropanol, y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 6% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (13,4 mg, 0,03 mmoles, 17%).

LC/MS ($C_{22}H_{23}N_7O_3S_2$) 498 $[M+H]^+$; RT 1,00 (LCMS-V-B1)

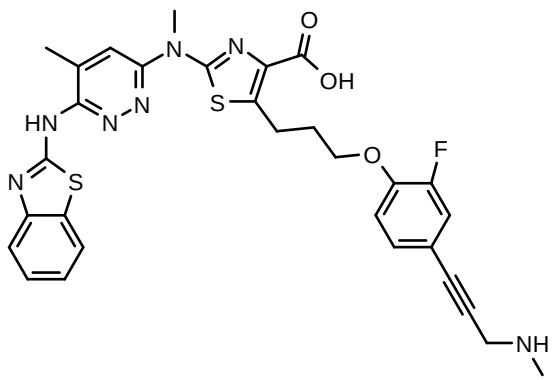
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,55 (h, J = 6,0 Hz, 1H), 4,40 – 4,31 (m, 2H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 – 3,80 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa C (13,4 mg, 0,03 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (5,65 mg, 0,13 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido beige (8,1 mg, 0,02 mmoles, 64%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{20}H_{20}N_7O_3S_2$: 470,1064, encontrado 470,1072.

<u>Ejemplo 73</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (20 mL) a una disolución agitada del producto de la Preparación 5j, Etapa A (1,5 g, 1,71 mmoles, 1 eq) en diclorometano (60 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se enfrió hasta 0 ºC, después se basificó por la adición de hidróxido de sodio acuoso 2N, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (361 mg, 0,56 mmoles, 33%).

LC/MS ($C_{32}H_{32}FN_7O_3S_2$) 646 $[M+H]^+$; RT 1,98 (LCMS-V-C)

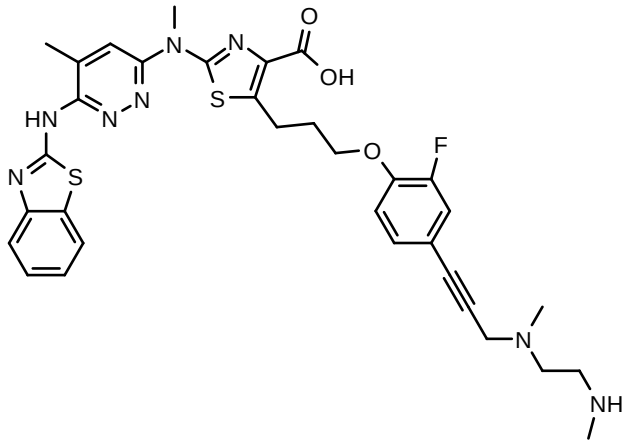
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (d, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,11 (m, 4H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,27 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (361 mg, 0,56 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (352 mg, 8,39 mmoles, 15 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con agua, se filtró, se lavó con agua, después dietil éter, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (286 mg, 0,46 mmoles, 83%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{30}H_{29}FN_7O_3S_2$: 618,1752, encontrado 618,1767.

<u>Ejemplo 74</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{3-[2-fluoro-4-(3-{metil[2-(metilamino)etil]amino}prop-1-in-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-(4-{3-[(2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}etil)(metil)amino]prop-1-in-1-il}-2-fluorofenoxi)propil]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5j (523 mg, 0,67 mmoles, 1 eq) en acetonitrilo (30 mL) se añadió *N*-Boc-(metilamino)acetaldehído (234 mg, 1,35 mmoles, 2 eq), triacetoxiborohidruro de sodio (343 mg, 1,62 mmoles, 2,4 eq) y ácido acético glacial (50 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla (705 mg, 0,76 mmoles, > 100%).

LC/MS ($C_{46}H_{61}N_8O_6FSiS_2$) 933 $[M+H]^+$; RT 1,39 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,12 (m, 4H), 5,87 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 – 2,07 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{3-[2-fluoro-4-(3-{metil[2-(metilamino)etil]amino}prop-1-in-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (5 mL) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (705 mg, 0,76 mmoles, 1 eq) en diclorometano (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 12 h. La reacción se diluyó con diclorometano, se enfrió hasta 0 ºC y se basificó por la adición de hidróxido de sodio acuoso 2N, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de diclorometano a metanol al 20% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma amarilla (123 mg, 0,17 mmoles, 22%).

LC/MS ($C_{35}H_{39}FN_8O_3S_2$) 703 $[M+H]^+$; RT 2,07 (LCMS-V-C)

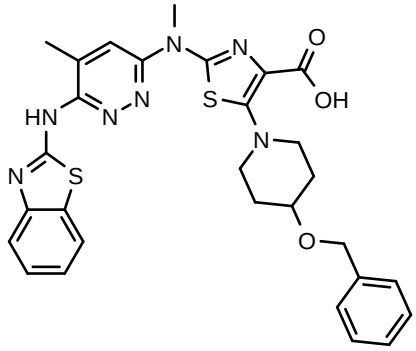
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (d, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (dd, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 3H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 6,7, 5,2 Hz, 2H), 2,51 - 2,46 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{3-[2-fluoro-4-(3-{metil[2-(metilamino)etil]amino}prop-1-in-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (123 mg, 0,17 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (110 mg, 2,62 mmoles, 15 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 9; formato de amonio) en agua (pH 9; formato de amonio) rindió el producto deseado como un sólido amarillo (75,8 mg, 0,11 mmoles, 64%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{33}H_{36}FN_8O_3S_2$: 675,2330, encontrado 675,2331.

<u>Ejemplo 75</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 27,2 mg, 0,68 mmoles, 1,2 eq) a una disolución enfriada del producto de la Preparación 3za (213 mg, 0,57 mmoles, 1 eq) y 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (92,5 mg, 0,57 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (6 mL) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% / *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (101 mg, 0,2 mmoles, 35%).

LC/MS ($C_{24}H_{28}ClN_5O_3S$) 502 $[M+H]^+$; RT 1,29 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 4H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 3,02 (td, J = 10,1, 8,7, 3,0 Hz, 2H), 2,41 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,07 – 1,93 (m, 2H), 1,79 – 1,63 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa A (101 mg, 0,2 mmoles, 1 eq), 2-aminobenzotiazol (36,2 mg, 0,24 mmoles, 1,2 eq), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,6 mmoles, 3 eq) y Xantphos (11,6 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se burbujeó con nitrógeno (10 min), después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (9,19 mg, 0,01 mmoles, 0,05 eq) y la mezcla se calentó en un matraz sellado a 150 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g

RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (31,2 mg, 0,05 mmoles, 25%).

LC/MS ($C_{31}H_{33}N_7O_3S_2$) 616 $[M+H]^+$; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

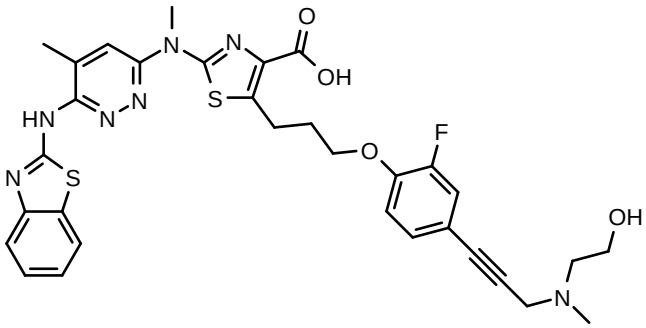
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (br s + s, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 5H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 3,08 – 2,97 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,32 (t, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (31,2 mg, 0,05 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (10,6 mg, 0,25 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido de color crema (12,2 mg, 0,02 mmoles, 41%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{29}H_{30}N_7O_3S_2$: 588,1846, encontrado 588,1854.

<u>Ejemplo 76</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(2-fluoro-4-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]prop-1-in-1-il}fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(3-{4-[3-({2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil}(metil)amino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5j (747 mg, 0,96 mmoles, 1 eq) en acetonitrilo (50 mL) se añadió (*terc*-butildimetilsiloxi)acetaldehído (367 µL, 1,93 mmoles, 2 eq), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (612 mg, 2,89 mmoles, 3 eq) y ácido acético glacial (50 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite claro (907 mg, 0,96 mmoles, 100%).

LC/MS ($C_{46}H_{64}FN_7O_5Si_2S_2$) 934 $[M+H]^+$; RT 1,47 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,50 – 7,40 (m 2H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 – 3,62 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 – 2,06 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,24 (s, 6H), 0,96 - 0,89 (m, 2H), 0,04 (s, 9H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(2-fluoro-4-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]prop-1-in-1-il}fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (13 mL) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (907 mg, 0,97 mmoles, 1 eq) en diclorometano (40 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 h. La reacción se diluyó con diclorometano, se enfrió hasta 0 ºC y se basificó por la adición de hidróxido de sodio acuoso 2N, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 20% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (95 mg, 0,14 mmoles, 14%).

LC/MS ($C_{34}H_{36}FN_7O_4S_2$) 690 $[M+H]^+$; RT 1,98 (LCMS-V-C)

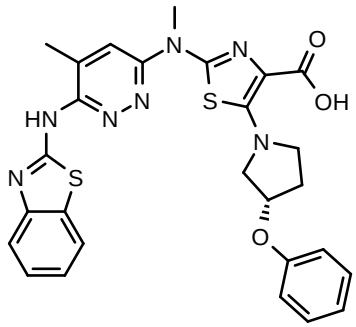
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,39 (dt, 1H), 7,29 (dd, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 3H), 4,41 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,47 – 3,43 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(2-fluoro-4-{3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]prop-1-in-1-il}fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (95 mg, 0,14 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (57,8 mg, 1,38 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 6 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 9; acetato de amonio) en agua (pH 9; acetato de amonio) rindió el producto deseado como un sólido amarillo (61,8 mg, 0,09 mmoles, 67%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{32}H_{33}FN_7O_4S_2$: 662,2014, encontrado 662,2035.

<u>Ejemplo 77</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(3*S*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-[(3S)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial secado en horno se añadió el producto de la Preparación 11b (200 mg, 0,31 mmoles, 1 eq), hidrocloruro de (3*S*)-3-fenoxipirrolidina (0,09 mL, 0,63 mmoles, 2 eq), carbonato de cesio (308 mg, 0,94 mmoles, 3 eq) y 1,4-dioxano (8 mL). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla (10 min), después se añadió rac-BINAP Pd G3 (31,2 mg, 0,03 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 6 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de

sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma amarilla (184 mg, 0,26 mmoles, 81%).

LC/MS ($C_{35}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 718 $[M+H]^+$; RT 1,54 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,20 (m, 4H), 7,01 - 6,91 (m, 3H), 5,86 (s, 2H), 5,18 – 5,13 (m, 1H), 4,21 (qd, J = 7,1, 2,3 Hz, 2H), 3,96 (dd, J = 11,8, 4,5 Hz, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,67 – 3,61 (m, 1H), 3,49 (td, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 3,37 – 3,32 (m, 1H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,25 – 2,15 (m 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(3S)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 3 mL, 12 mmoles, 47 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (184 mg, 0,26 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (7 mL) y la mezcla se agitó a 50 ºC toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con acetonitrilo al 5 – 95% (pH4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como una goma amarilla (55,8 mg, 0,09 mmoles, 37%).

LC/MS ($C_{29}H_{29}N_7O_3S_2$) 588 $[M+H]^+$; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,89 (br s, 1H), 7,59 (br s + s, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 – 6,91 (m, 3H), 5,18 – 5,13 (m, 1H), 4,21 (qd, J = 7,1, 2,3 Hz, 2H), 3,96 (dd, J = 11,8, 4,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,66 – 3,59 (m, 1H), 3,48 (td, J = 9,2, 8,8, 2,8 Hz, 1H), 3,38 – 3,28 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 – 2,26 (m, 1H), 2,24 – 2,15 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

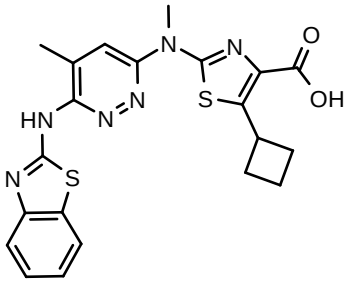
<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(3S)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (55,8 mg, 0,09 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (19,9 mg, 0,47 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se concentró *in vacuo*, y el residuo se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío

para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (38,5 mg, 0,07 mmoles, 72%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{27}H_{26}N_7O_3S_2$: 560,1533, encontrado 560,1541.

<u>Ejemplo 78</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-ciclobutil-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-ciclobutil-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un matraz secado en horno se añadió el producto de la Preparación 11b (500 mg, 0,79 mmoles, 1 eq) y yoduro de cobre(I) (300 mg, 1,57 mmoles, 2 eq) y el matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno (x3) y después se añadió dimetilacetamida (15 mL). Se añadió bromuro de ciclobutilcinc (0,5M en tetrahidrofurano; 9,44 mL, 4,72 mmoles, 6 eq) en una parte y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano, después se paró con bicarbonato de sodio acuoso saturado causando la precipitación. La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 min, después se filtró a través una almohadilla de celite humedecida con diclorometano, y se eluyó a su través con diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 30% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un vidrio/ espuma amarilla clara (313 mg, 0,51 mmoles, 65%).

LC/MS ($C_{29}H_{38}N_6O_3SiS_2$) 611 $[M+H]^+$; RT 1,38 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (dt, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 3H), 7,21 (ddd, J = 7,6, 5,9, 2,5 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,51 – 4,28 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,81 – 3,67 (m, 2H),

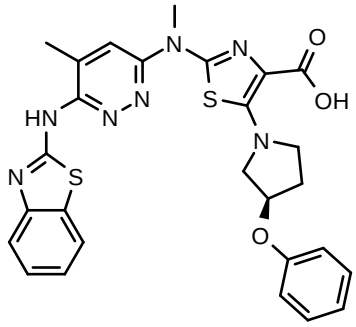
2,62 – 2,47 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 – 2,16 (m, 2H), 2,15 – 1,83 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05 – 0,93 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-ciclobutil-1,3-tiazol-4-carboxílico

Se añadió ácido trifluoroacético (5,04 mL, 65,8 mmoles, 130 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (309 mg, 0,51 mmoles, 1 eq) en diclorometano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró *in vacuo.* Se añadió 1,4-dioxano (10 mL) con agitación para rendir una suspensión espesa blanquecina, a la que se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (5 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se filtró a través de una almohadilla de celite, eluyendo a su través con agua, después dioxano y se concentró *in vacuo.* El residuo se repartió entre cloroformo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo.* El material sólido se trituró en dietil éter, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un polvo amarillo (98,5 mg, 0,22 mmoles, 43%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{21}H_{21}N_6O_2S_2$: 453,1162, encontrado 453,1172.

<u>Ejemplo 79</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(3*R*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-[(3R)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un matraz secado en horno se añadió el producto de la Preparación 11b (300 mg, 0,44 mmoles, 1 eq), (*R*)-3-fenoxi-pirrolidina (0,13 mL, 0,88 mmoles, 2 eq), carbonato de cesio (430 mg, 1,32 mmoles, 3 eq) y 1,4-dioxano (12 mL). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla

(10 min) y se añadió rac-BINAP Pd G3 (43,6 mg, 0,04 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma amarilla (253 mg, 0,35 mmoles, 80%).

LC/MS ($C_{35}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 718 $[M+H]^+$; RT 1,54 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,35 – 7,19 (m, 3H), 7,01 – 6,80 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 5,22 – 5,10 (m, 1H), 4,21 (qd, J = 7,1, 2,4 Hz, 2H), 3,96 (dd, J = 11,8, 4,5 Hz, 1H), 3,76 – 3,59 (m, 3H), 3,49 (td, J = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 4H), 3,36 – 3,28 (m, 1H), 2,44 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,26 – 2,16 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 – 0,83 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(3R)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 4 mL, 16 mmoles, 45 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (253 mg, 0,35 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (8 mL) y la mezcla se agitó a 50 ºC toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como una espuma amarilla (189 mg, 0,32 mmoles, 91%).

LC/MS ($C_{29}H_{29}N_7O_3S_2$) 588 $[M+H]^+$; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

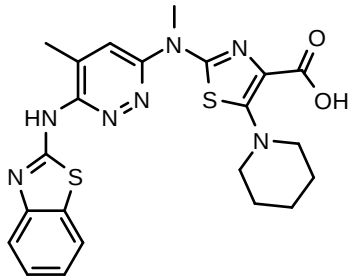
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,98 (br s, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,60 (br s + s, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (s, 1H), 7,02 – 6,87 (m, 3H), 5,20 – 5,13 (m, 1H), 4,21 (qd, J = 7,1, 2,2 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 11,8, 4,5 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,74 – 3,60 (m, 1H), 3,55 – 3,43 (m, 1H), 3,38 – 3,30 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,26 – 2,17 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(3R)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (189 mg, 0,32 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (67,4 mg, 1,61 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo*, se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido beige (118 mg, 0,21 mmoles, 65%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{27}H_{26}N_7O_3S_2$: 560,1533, encontrado 560,1535.

<u>Ejemplo 80</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(piperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución de 5-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2,12 mmoles, 1 eq), piperidina (0,25 mL, 2,54 mmoles, 1,2 eq) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,64 mL, 4,24 mmoles, 2 eq) en acetonitrilo (15 mL) se calentó a 80 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite marrón (376 mg, 1,57 mmoles, 74%).

LC/MS ($C_{11}H_{16}N_2O_2S$) 241 $[M+H]^+$; RT 1,12 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (s, 1H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,15 – 3,07 (m, 4H), 1,67 (p, J = 5,6 Hz, 4H), 1,58 -1,49 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-bromo-5-(piperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió *N*-bromosuccinimida (453 mg, 2,55 mmoles, 1,2 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (510 mg, 2,12 mmoles, 1 eq) en acetonitrilo (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La reacción se repartió entre tiosulfato de sodio

acuoso al 10% y acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite incoloro (482 mg, 1,51 mmoles, 71%).

LC/MS ($C_{11}H_{15}BrN_2O_2S$) 273 $[M - OEt^-]^+$; RT 1,14 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,18 – 3,10 (m, 4H), 1,70 – 1,60 (m, 4H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-(piperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadieron el producto de la Etapa B (482 mg, 1,51 mmoles, 1 eq) y metilcarbamato de *terc*-butilo (0,26 mL, 1,81 mmoles, 1,2 eq) a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (69,1 mg, 0,08 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (87,4 mg, 0,15 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato de cesio (738 mg, 2,26 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 7,5 h. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 50 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla (434 mg, 1,17 mmoles, 78%).

LC/MS ($C_{17}H_{27}N_3O_4S$) 370 $[M+H]^+$; RT 1,304 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,11 – 3,03 (m, 4H), 1,64 (p, J = 5,6 Hz, 4H), 1,55 – 1,51 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa D</u>: 2-(metilamino)-5-(piperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1,32 mL, 17,6 mmoles, 15 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa C (434 mg, 1,17 mmoles, 1 eq) en diclorometano (15 mL) a 0 ºC y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se trituró con dietil éter, se recogió por filtración y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanco (197 mg, 0,73 mmoles, 62%).

LC/MS ($C_{12}H_{19}N_3O_2S$) 270 $[M+H]^+$; RT 0,91 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,26 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,91 – 2,84 (m, 4H), 2,75 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,61 (p, J = 5,6 Hz, 4H), 1,52 – 1,42 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa E</u>: 2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(metil)amino]-5-(piperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 35,2 mg, 0,88 mmoles, 1,2 eq) a una disolución enfriada del producto de la Etapa D (197 mg, 0,73 mmoles, 1 eq) y 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (119 mg, 0,73 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (8 mL) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 h. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (131 mg, 0,33 mmoles, 45%).

LC/MS ($C_{17}H_{22}ClN_5O_2S$) 396 $[M+H]^+$; RT 1,20 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,76 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,16 – 3,08 (m, 4H), 2,41 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,66 (q, J = 5,8 Hz, 4H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa F</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa E (131 mg, 0,33 mmoles, 1 eq), 2-aminobenzotiazol (74,7 mg, 0,5 mmoles, 1,5 eq), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,99 mmoles, 3 eq) y Xantphos (19,2 mg, 0,03 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (7 mL) se purgó con nitrógeno (10 min), después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (15,2 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq) y la mezcla se calentó en un matraz sellado a 150 ^{o}C toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como una espuma amarilla (64,8 mg, 0,13 mmoles, 38%).

LC/MS ($C_{24}H_{27}N_7O_2S_2$) 510 $[M+H]^+$; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

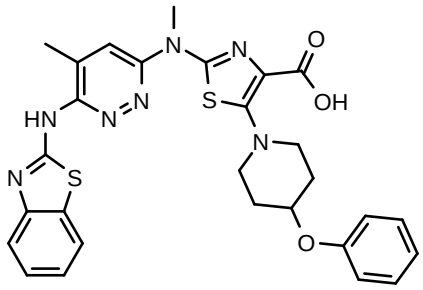
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (br s, 1H), 7,63 (br s + s, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,18 – 3,08 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,72 – 1,61 (m, 4H), 1,59 – 1,47 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1, 2,7 Hz, 3H).

***Etapa G*: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una disolución del producto de la Etapa F (64,8 mg, 0,13 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (26,7 mg, 0,64 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (23 mg, 0,05 mmoles, 38%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{22}H_{24}N_7O_2S_2$: 482,1427, encontrado 482,1435.

Ejemplo 81: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



***Etapa A*: 5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Una disolución de 5-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2,12 mmoles, 1 eq), 4-fenoxipiperidina (451 mg, 2,54 mmoles, 1,2 eq) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,64 mL, 4,24 mmoles, 2 eq) en acetonitrilo (15 mL) se calentó a 80 ºC toda la noche, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite marrón (424 mg, 1,27 mmoles, 60%).

LC/MS ($C_{17}H_{20}N_2O_3S$) 333 $[M+H]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,49 (s, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,05 – 6,96 (m, 2H), 6,94 (tt, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 4,61 (tt, J = 7,6, 3,6 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 3,20 – 3,08 (m, 2H), 2,15 – 2,02 (m, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa B*: 2-bromo-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Se añadió *N*-bromosuccinimida (272 mg, 1,53 mmoles, 1,2 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (424 mg, 1,27 mmoles, 1 eq) en acetonitrilo (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h. La reacción se paró por la adición de tiosulfato de sodio acuoso al 10%, después se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (404 mg, 0,98 mmoles, 77%).

LC/MS ($C_{17}H_{19}BrN_2O_3S$) 413 $[M+H]^+$; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,04 - 6,89 (m, 3H), 4,62 (dt, J = 7,6, 3,9 Hz, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,24 – 3,13 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,87 – 1,74 (m, 2H), 1,28 (t, 3H).

***Etapa C*: 2-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

El producto de la Etapa B (404 mg, 0,98 mmoles, 1 eq) y metilcarbamato de *terc*-butilo (0,17 mL, 1,18 mmoles, 1,2 eq) se añadieron a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (45 mg, 0,05 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (56,8 mg, 0,1 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato de cesio (480 mg, 1,47 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla (285 mg, 0,62 mmoles, 63%).

LC/MS ($C_{23}H_{31}N_3O_5S$) 462 $[M+H]^+$; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,02 – 6,97 (m, 2H), 6,93 (tt, J = 7,2, 1,1 Hz, 1H), 4,58 (dt, J = 7,9, 4,1 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,37 – 3,33 (m, 2H), 3,09 (ddd, J = 11,8, 8,5, 3,2 Hz, 2H), 2,15 – 1,99 (m, 2H), 1,79 (dtd, J = 12,3, 8,2, 3,6 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa D*: 2-(metilamino)-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Se añadió ácido trifluoroacético (0,46 mL, 6,17 mmoles, 10 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa C (285 mg, 0,62 mmoles, 1 eq) en diclorometano (8 mL) a 0 ^{o}C y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se paró por la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con diclorometano, y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se trituró con dietil éter / heptano, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido de color crema (161 mg, 0,45 mmoles, 72%).

LC/MS ($C_{18}H_{23}N_3O_3S$) 362 $[M+H]^+$; RT 1,08 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,35 – 7,24 (m, 3H), 7,02 – 6,97 (m, 2H), 6,93 (tt, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 7,9, 4,1 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 2,90 (ddd, J = 11,6, 8,6, 3,2 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,77 (dtd, J = 12,3, 8,2, 3,6 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa E*: 2-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(metil)amino]-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 21,4 mg, 0,53 mmoles, 1,2 eq) a una disolución enfriada del producto de la Etapa D (161 mg, 0,45 mmoles, 1 eq) y 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (72,6 mg, 0,45 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, después se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma amarilla (63,3 mg, 0,13 mmoles, 29%).

LC/MS ($C_{23}H_{26}ClN_5O_3S$) 488 $[M+H]^+$; RT 1,289 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,77 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,04 – 6,98 (m, 2H), 6,93 (tt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 4,59 (dt, J = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H),

3,70 (s, 3H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 3,13 (ddd, J = 11,5, 8,5, 3,2 Hz, 2H), 2,41 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,14 – 2,01 (m, 2H), 1,81 (dtd, J = 12,2, 8,3, 3,5 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa F</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una disolución del producto de la Etapa E (63,3 mg, 0,13 mmoles, 1 eq), 2-aminobenzotiazol (29,2 mg, 0,19 mmoles, 1,5 eq), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,06 mL, 0,39 mmoles, 3 eq) y Xantphos (7,51 mg, 0,01 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se purgó con nitrógeno (10 min), después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5,94 mg, 0,01 mmoles, 0,05 eq) y la mezcla se calentó en un matraz sellado a 150 ^{o}C toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como una espuma amarilla (23 mg, 0,04 mmoles, 30%).

LC/MS ($C_{30}H_{31}N_7O_3S_2$) 602 $[M+H]^+$; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

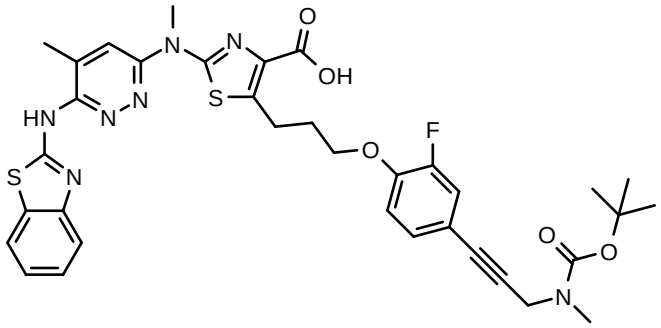
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (br s, 1H), 7,64 (br s + s, 2H), 7,36 (dd, J = 31,4, 7,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,97 – 6,89 (m, 1H), 4,61 (dt, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 – 3,36 (m, 2H), 3,22 – 3,09 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,91 – 1,73 (m, 2H), 1,32 (t, 3H).

<u>Etapa G</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa F (23 mg, 0,04 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (8,02 mg, 0,19 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (3,7 mg, 0,01 mmoles, 17%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{28}H_{28}N_7O_3S_2$: 574,1690, encontrado 574,1697.

<u>Ejemplo 82</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{3-[4-(3-{[(*terc*-butoxi)carbonil](metil)amino}prop-1-in-1-il)-2-fluorofenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-yodopropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5g (176 mg, 0,24 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con hidróxido de sodio acuoso 2N, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con acetonitrilo, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanco (93 mg, 0,16 mmoles, 64%).

LC/MS ($C_{22}H_{23}IN_6O_2S_2$) 595 $[M+H]^+$; RT 2,63 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{3-[4-(3-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}prop-1-in-1-il)-2-fluorofenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (93 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (5 mL) se añadió el producto de la Preparación 6a (56,8 mg, 0,2 mmoles, 1,3 eq) y carbonato de cesio (153 mg, 0,47 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 80 ºC toda la noche, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf,

cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla (45 mg, 0,06 mmoles, 39%).

LC/MS ($C_{37}H_{40}FN_7O_5S_2$) 747 $[M+H]^+$; RT 2,77 (LCMS-V-C)

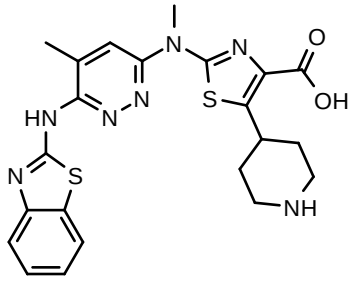
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (d, J = 19,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 3H), 4,26 (q, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,20 – 2,09 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,30 (t, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{3-[4-(3-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}prop-1-in-1-il)-2-fluorofenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (45 mg, 0,06 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (25,3 mg, 0,6 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (5,1 mg, 0,01 mmoles, 12%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{35}H_{37}FN_7O_5S_2$: 718,2276, encontrado 718,2284.

<u>Ejemplo 83</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13,4 mmoles, 166 eq) a una disolución agitada del producto de la Preparación 5k, Etapa B (60 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en diclorometano (4 mL) y

la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho SCX-2 (5 g, preacondicionado con diclorometano, después metanol), después se lavó con diclorometano seguido de metanol. La elución con amoniaco metanólico 3,5N y concentración *in vacuo* rindió el producto deseado como un sólido amarillo (40,9 mg, 0,08 mmoles, 99%).

LC/MS ($C_{24}H_{27}N_7O_2S_2$) 510 $[M+H]^+$; RT 0,857 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (d, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,90 – 3,67 (m, 4H), 3,18 – 3,09 (m, 2H), 2,75 – 2,63 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,00 – 1,92 (m, 2H), 1,63 (qd, J = 12,4, 3,9 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

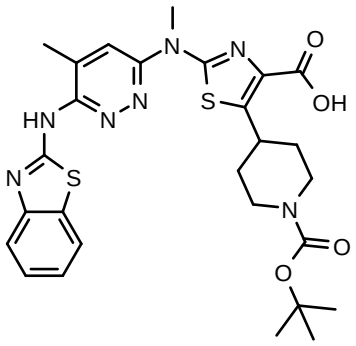
A una disolución del producto de la Etapa A (40,9 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (16,8 mg, 0,4 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió un sólido que se trituró con cloroformo, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (27,4 mg, 0,06 mmoles, 71%).

LC/MS ($C_{22}H_{23}N_7O_2S_2$) 482 $[M+H]^+$; RT 0,772 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 1H), 4,21 (tt, J = 12,0, 3,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,09 – 2,95 (m, 2H), 2,62 – 2,53 (m, 2H), 2,43 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,83 (dd, J = 12,9, 9,4 Hz, 2H), 1,47 (qd, J = 12,1, 3,9 Hz, 2H)

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{22}H_{23}N_7O_2S_2$: 482,1427, encontrado 482,1430.

<u>Ejemplo 84</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{1-[(*terc*-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 4-[2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 0,48 mL, 0,48 mmoles, 6 eq) a una disolución agitada del producto de la Preparación 5k, Etapa B (60 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (3 mL) y la mezcla se calentó a 55 ºC toda la noche. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (37,7 mg, 0,06 mmoles, 76%).

LC/MS ($C_{29}H_{35}N_7O_4S_2$) 610 $[M+H]^+$; RT 1,356 (LCMS-V-B1)

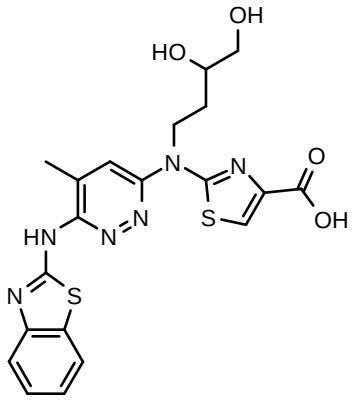
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 (br s, 1H), 7,68 (br s + s, 2H), 7,52 - 7,351 (m, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 4H), 2,97 - 2,71 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 2H), 1,59 – 1,46 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,35 (t, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (47 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (16,2 mg, 0,39 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% (pH 4; ácido fórmico) en agua (pH 4; ácido fórmico) rindió el producto deseado como un sólido amarillo (23 mg, 0,04 mmoles, 51%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{27}H_{31}N_7O_4S_2$: 582,1952, encontrado 582,1956.

<u>Ejemplo 85</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* y de *2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol* como materiales de partida, se obtuvieron 3,07 g (99%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,17/4,07 (m+m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,03/3,54 (dd+dd, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,88/1,84 (m+m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{17}H_{26}N_2O_6S$: 387,1589, encontrado: 387,1585.

<u>Etapa B</u>: 2-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 1,21 g (60%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,82 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,02/3,49 (dd+dd, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,33/3,24 (m+m, 2H), 1,78/1,75 (m+m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{12}H_{18}N_2O_4S$: 287,1065, encontrado: 287,1055.

<u>Etapa C</u>: 2-[(6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sustitución Nucleófila** empezando a partir del producto de la *Etapa B* como material de partida, se obtuvieron 178 mg (35%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 4,57/4,37 (m+m, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,03/3,62 (dd+dd, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,43 (d, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,35/1,23 (s+s, 6H);

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{17}H_{22}ClN_4O_4S$: 413,1045, encontrado: 413,1048.

<u>Etapa D</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa C* como material de partida en tolueno a 150 °C durante 4 h, se obtuvieron 184 mg (81%) del producto deseado.

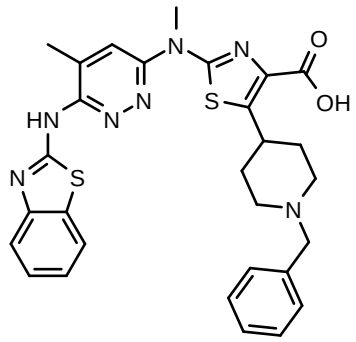
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{24}H_{27}N_6O_4S_2$: 527,1530, encontrado 527,1512.

<u>Etapa E</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]tiazol-4-carboxílico

A la disolución del producto de la *Etapa D* en 1,4-dioxano se añadió una disolución 2 M de NaOH y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de acidificar la mezcla con una disolución 1 N de HCl, la reacción se agitó a 80 °C durante 0,5 h, después el precipitado se retiró por filtración y se purificó por cromatografía en columna flash para proporcionar el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{20}H_{21}N_6O_4S_2$: 473,1066, encontrado: 473,1055.

<u>Ejemplo 86</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución agitada del producto de la Preparación 5k (65 mg, 0,1 mmoles, 1 eq) en acetonitrilo (5 mL) se añadió benzaldehído (0,02 mL, 0,2 mmoles, 2 eq), triacetoxiborohidruro de sodio (64,6 mg, 0,3 mmoles, 3 eq), y ácido acético glacial (5 µL) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma incolora (44,7 mg, 0,06 mmoles, 60%).

LC/MS ($C_{37}H_{47}N_7O_3SiS_2$) 730 $[M+H]^+$; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,89 (d, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 4H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,76 – 3,69 (m, 2H), 3,63 (tt, J = 12,3, 3,8 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,94 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,15 – 1,89 (m, 4H), 1,67 (qd, J = 12,2, 3,6 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 3 mL, 12 mmoles, 196 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (44,7 mg, 0,06 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) y la mezcla se agitó a 60 ^oC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma amarilla (22 mg, 0,04 mmoles, 60%).

LC/MS ($C_{31}H_{33}N_7O_2S_2$) 600 $[M+H]^+$; RT 0,99 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,05 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,68 (br s + s, 2H), 7,43 – 7,31 (m, 5H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,63 (tt, J = 12,0, 3,8 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,98 – 2,91 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05 (t, 2H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,67 (qd, J = 12,2, 3,6 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

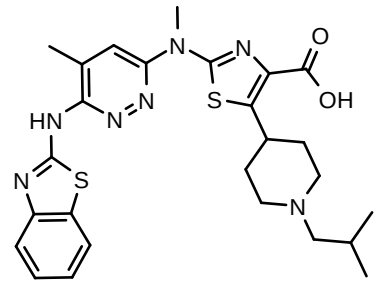
<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (22 mg, 0,04 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (7,7 mg, 0,18 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó

a reflujo toda la noche, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se trituró con agua, después dietil éter, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (9,6 mg, 0,02 mmoles, 46%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{29}H_{30}N_7O_2S_2$: 572,1897, encontrado 572,1903.

<u>Ejemplo 87</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(2-metilpropil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-[1-(2-metilpropil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución agitada del producto de la Preparación 5k (134 mg, 0,21 mmoles, 1 eq) en 2:1 acetonitrilo / diclorometano (6 mL) se añadió isobutiraldehído (0,04 mL, 0,42 mmoles, 2 eq), triacetoxiborohidruro de sodio (133 mg, 0,63 mmoles, 3 eq), y ácido acético glacial (10 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanquecino (114 mg, 0,16 mmoles, 79%).

LC/MS ($C_{34}H_{49}N_7O_3SiS_2$) 696 $[M+H]^+$; RT 1,30 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 – 7,85 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 – 3,68 (m, 2H), 3,66 – 3,53 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,07 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 4H), 1,79 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,85 (m, 8H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(2-metilpropil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1,2 mL, 16,1 mmoles, 98 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (114 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en diclorometano (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (76,8 mg, 0,14 mmoles, 83%).

LC/MS ($C_{28}H_{35}N_7O_2S_2$) 566 $[M+H]^+$; RT 0,96 (LCMS-V-B1)

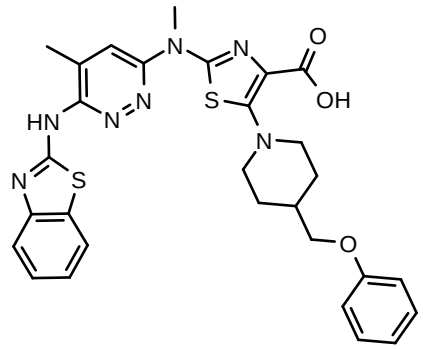
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,96 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,67 – 3,55 (m, 1H), 2,96 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,08 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,02 – 1,89 (m, 4H), 1,80 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,66 (td, J = 14,3, 13,7, 10,3 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(2-metilpropil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (76,8 mg, 0,14 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (28,5 mg, 0,68 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (50 mg, 0,09 mmoles, 69%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{26}H_{32}N_7O_2S_2$: 538,2053, encontrado 538,2060.

<u>Ejemplo 88</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[4-(fenoximetil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-[4-(fenoximetil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución agitada del producto de la Preparación 11b (200 mg, 0,31 mmoles, 1 eq), hidrocloruro de 4-(fenoximetil)piperidina (143 mg, 0,63 mmoles, 2 eq) y carbonato de cesio (308 mg, 0,94 mmoles, 3 eq) en 1,4-dioxano (8 mL) se añadió rac-BINAP-Pd-G3, (31,2 mg, 0,03 mmoles, 0,1 eq) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo* para rendir el producto deseado como una espuma amarilla (153 mg, 0,2 mmoles, 65%).

LC/MS ($C_{37}H_{47}N_7O_4SiS_2$) 746 $[M+H]^+$; RT 1,60 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (d, 1H), 7,61 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,33 – 7,20 (m, 3H), 6,99 – 6,90 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,79 – 3,68 (m, 5H), 3,55 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,88 (td, J = 11,6, 2,3 Hz, 2H), 2,44 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,00 – 1,82 (m, 3H), 1,54 (qd, J = 12,0, 3,9 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 – 0,89 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[4-(fenoximetil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 3 mL, 12 mmoles, 58,7 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (153 mg, 0,2 mmoles, 1 eq) en diclorometano (10 mL) y la mezcla se agitó a 50 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de

sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (83,8 mg, 0,14 mmoles, 67%).

LC/MS ($C_{31}H_{33}N_7O_3S_2$) 616 $[M+H]^+$; RT 1,39 (LCMS-V-B1)

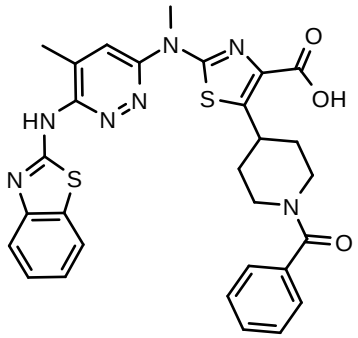
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,01 (br s, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,63 (br s + s, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,00 – 6,88 (m, 3H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 2,88 (dd, J = 12,2, 9,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,02 – 1,81 (m, 3H), 1,62 – 1,47 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[4-(fenoximetil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (83,8 mg, 0,14 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (28,6 mg, 0,68 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (59,7 mg, 0,1 mmoles, 75%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{29}H_{30}N_7O_3S_2$: 588,1846, encontrado 588,1853.

<u>Ejemplo 89</u>: Ácido 5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución agitada del producto de la Preparación 5k (88 mg, 0,14 mmoles, 1 eq) y trietilamina (0,04 mL, 0,28 mmoles, 2 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió cloruro de benzoílo (0,02 mL, 0,17 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h, después se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma blanquecina (89,6 mg, 0,12 mmoles, 88%).

LC/MS ($C_{37}H_{45}N_7O_4SiS_2$) 744 $[M+H]^+$; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 7H), 7,25 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,66 (br s, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97 – 3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 - 3,67 (m, 2H), 3,19 (br s, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,47 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,10 – 1,87 (m, 2H), 1,77 – 1,55 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,88 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1,2 mL, 16,1 mmoles, 134 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (89,6 mg, 0,12 mmoles, 1 eq) en diclorometano (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (55 mg, 0,09 mmoles, 74%).

LC/MS ($C_{31}H_{31}N_7O_3S_2$) 614 $[M+H]^+$; RT 1,41 (LCMS-V-B1)

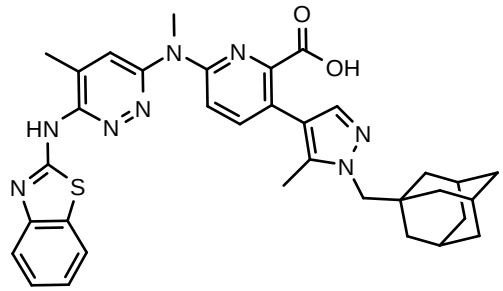
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,08 (br s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,69 (br s + s, 2H), 7,64 – 7,43 (m, 5H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (t, 1H), 4,69 (br s, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00 – 3,80 (m, 1H), 3,82 – 3,66 (m, 4H), 3,30 – 2,74 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,21 – 1,84 (m, 2H), 1,76 – 1,57 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 5-(1-benzoilpiperidin-4-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (55 mg, 0,09 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (18,8 mg, 0,45 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (35,8 mg, 0,06 mmoles, 68%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{29}H_{28}N_7O_3S_2$: 586,1690, encontrado 586,1702.

<u>Ejemplo 90</u>: Ácido 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}-6-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)piridina-2-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 3-bromo-6-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}piridina-2-carboxilato de etilo

Se añadió carbonato de cesio (4,9 g, 15,1 mmoles, 1,5 eq) a una disolución de 3,6-dibromopiridina-2-carboxilato de etilo (3,1 g, 10,03 mmoles, 1 eq), *N*-metilcarbamato de *terc*-butilo (1,65 g, 12,6 mmoles, 1,25 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (91,9 mg, 0,1 mmoles, 0,01 eq) y Xantphos (116 mg, 0,2 mmoles, 0,02 eq) en 1,4-dioxano (40 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (250 mL). La mezcla se lavó con agua (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con diclorometano rindió el producto deseado como un aceite verde claro (1,78 g, 4,96 mmoles, 49%).

LC/MS ($C_{14}H_{19}BrN_2O_4$) 303 $[M\text{-}t\text{Bu}+H]^+$; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 – 7,74 (m, 2H), 4,45 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa B</u>: 3-bromo-6-(metilamino)piridina-2-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1,9 mL, 24,8 mmoles, 5 eq) a una disolución del producto de la Etapa A (1,78 g, 4,96 mmoles, 1 eq) en diclorometano (15 mL) a 0 ºC y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano (50 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo* para rendir el producto deseado como un aceite amarillo (1,2 g, 4,63 mmoles, 94%).

LC/MS ($C_9H_{11}BrN_2O_2$) 260 $[M+H]^+$; RT 1,11 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: 3-bromo-6-[(6-cloro-1,2,4,5-tetrazin-3-il)(metil)amino]piridina-2-carboxilato de etilo

Una disolución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (664 mg, 4,4 mmoles, 0,95 eq) y el producto de la Etapa B (1,2 g, 4,63 mmoles, 1 eq) en acetonitrilo (20 mL) se calentó en un matraz sellado durante 18 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 15% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido rojo (898 mg, 2,4 mmoles, 55%).

LC/MS ($C_{11}H_{10}BrCl\,N_6O_2$) 373 $[M+H]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa D</u>: 3-bromo-6-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(metil)amino]piridina-2-carboxilato de etilo

Se añadió etil-1-propenil éter (2,64 mL, 23,8 mmoles, 10 eq) a una disolución del producto de la Etapa C (890 mg, 2,38 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (15 mL) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 24 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 80 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido naranja (776 mg, 2,01 mmoles, 85%).

LC/MS ($C_{14}H_{14}BrClN_4O_2$) 385 $[M+H]^+$; RT 1,29 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,65 (q, J = 1,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,35 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa E</u>: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-[(6-cloro-5-metilpiridazin-3-il)(metil)amino]piridina-2-carboxilato de etilo

A una suspensión del producto de la Etapa D (770 mg, 2 mmoles, 1 eq) y el producto de la Preparación 10a (783 mg, 2,2 mmoles, 1,1 eq) en tetrahidrofurano (12 mL) se añadió una disolución de carbonato de potasio (552 mg, 3,99 mmoles, 2 eq) en agua (2 mL) y la mezcla se purgó con nitrógeno (10 mins). Se añadió $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (163 mg, 0,2 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo y salmuera y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (680 mg, 1,27 mmoles, 64%).

LC/MS ($C_{29}H_{35}ClN_6O_2$) 535 $[M+H]^+$; RT 1,55 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,32 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,01 – 1,88 (m, 3H), 1,72 – 1,62 (m, 3H), 1,61 - 1,52 (m, 9H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa F</u>: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)piridina-2-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa E (600 mg, 1,12 mmoles, 1 eq) y 2-aminobenzotiazol (253 mg, 1,68 mmoles, 1,5 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,59 mL, 3,36 mmoles, 3 eq), Xantphos (64,9 mg, 0,11 mmoles, 0,1 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (51,3 mg, 0,06 mmoles, 0,05 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado durante 64 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 130g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 30 – 95% en agua rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (513 mg, 0,79 mmoles, 71%).

LC/MS ($C_{36}H_{40}N_8O_2S$) 649 $[M+H]^+$; RT 1,62 (LCMS-V-B1)

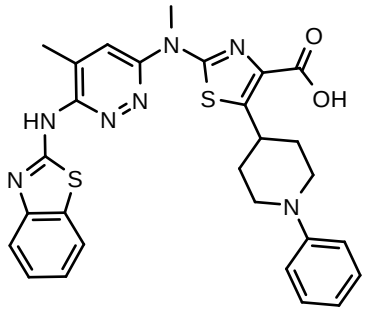
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,09 (br s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,74 – 7,51 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,74 – 1,62 (m, 3H), 1,62 – 1,46 (m, 9H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa G</u>: ácido 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)piridina-2-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa F (510 mg, 0,79 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (82,5 mg, 1,97 mmoles, 2,5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*, después se añadió agua (5 mL) y el pH se ajustó a 3 por la adición de ácido clorhídrico acuoso 2M. La mezcla se extrajo en diclorometano y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se trituró con metanol, se filtró, se lavó con metanol, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanquecino (362 mg, 0,58 mmoles, 74%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{34}H_{37}N_8O_2S$: 621,2755, encontrado 621,2765.

<u>Ejemplo 91</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-fenilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(1-fenilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (10,7 mg, 0,01 mmoles, 0,05 eq) a una disolución agitada del producto de la Preparación 5k (150 mg, 0,23 mmoles, 1 eq), bromobenceno (0,04 mL, 0,35 mmoles, 1,5 eq), carbonato de cesio (229 mg, 0,7 mmoles, 3 eq) y Xantphos (13,6 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) bajo una atmósfera de

nitrógeno y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma marrón (156 mg, 0,22 mmoles, 93%).

LC/MS ($C_{36}H_{45}N_7O_3SiS_2$) 716 $[M+H]^+$; RT 1,68 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,18 (m, 3H), 7,04 – 6,96 (m, 2H), 6,79 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 – 3,64 (m, 8H), 2,83 – 2,68 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,10 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,88 – 1,71 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 – 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-fenilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1,2 mL, 16,1 mmoles, 74 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (156 mg, 0,22 mmoles, 1 eq) en diclorometano (6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se trituró con 1:1 diclorometano / heptano, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (92 mg, 0,16 mmoles, 72%).

LC/MS ($C_{30}H_{31}N_7O_2S_2$) 586 $[M+H]^+$; RT 1,40 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,44 (br s, 1H), 11,02 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,81 – 7,54 (m, 2H), 7,38 (br s, 1H), 7,30 – 7,12 (m, 3H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,80 (t, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,91 – 3,69 (m, 6H), 2,82 – 2,70 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,11 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,88 – 1,69 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

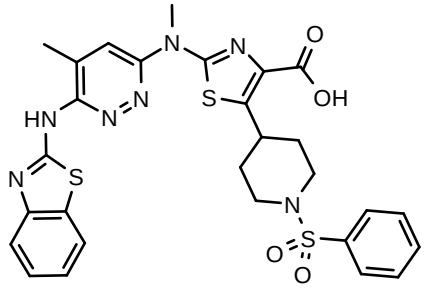
<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-fenilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (92 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (33 mg, 0,79 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con 1,4-dioxano, después se trituraron en agua,

se filtraron y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (50,3 mg, 0,09 mmoles, 57%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{28}H_{28}N_7O_2S_2$: 558,1740, encontrado 558,1749.

Ejemplo 92: Ácido 5-[1-(bencenosulfonil)piperidin-4-il]-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 5-[1-(bencenosulfonil)piperidin-4-il]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución agitada del producto de la Preparación 5k (200 mg, 0,31 mmoles, 1 eq) y trietilamina (0,09 mL, 0,63 mmoles, 2 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,05 mL, 0,38 mmoles, 1,2 eq) y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (204 mg, 0,26 mmoles, 84%).

LC/MS ($C_{36}H_{45}N_7O_5SiS_3$) 780 $[M+H]^+$; RT 1,53 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,85 – 7,64 (m, 6H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,78 – 3,68 (m, 5H), 3,61 – 3,49 (m, 1H), 2,46 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,39 – 2,29 (m, 2H), 2,05 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,77 – 1,61 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapa B: 5-[1-(bencenosulfonil)piperidin-4-il]-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13,4 mmoles, 51 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (204 mg, 0,26 mmoles, 1 eq) en diclorometano (6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (121 mg, 0,19 mmoles, 71%).

LC/MS ($C_{30}H_{31}N_7O_4S_3$) 650 $[M+H]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

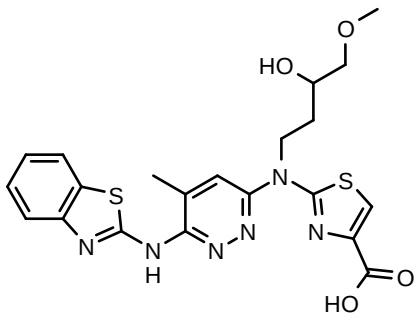
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,44 (br s, 1H), 11,06 (br s, 1H), 8,14 – 7,86 (m, 2H), 7,86 – 7,63 (m, 6H), 7,45 – 7,34 (m, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 1H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 – 3,80 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,62 – 3,47 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,40 – 2,29 (m, 2H), 2,04 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,75 – 1,58 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 5-[1-(bencenosulfonil)piperidin-4-il]-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (121 mg, 0,19 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (39,1 mg, 0,93 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con 1,4 dioxano. El material se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (102 mg, 0,16 mmoles, 88%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{28}H_{28}N_7O_4S_3$: 622,1359, encontrado 622,1367.

<u>Ejemplo 93</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-4-metoxi-butil)amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-butil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* y de la **Preparación 2h** como materiales de partida en THF a rt durante 1 h, se obtuvieron 4,16 g (81%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,14/4,07 (m+m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,35/3,29 (dd+dd, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,83/1,74 (m+m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,04/0,03 (s+s, 6H). **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 161,9, 160,7, 153,0, 141,0, 124,8, 83,8, 76,6, 69,8, 58,9, 52,3, 44,4, 32,7, 28,1, 26,2, 18,3, -4,1/-4,5.

<u>Etapa B</u>: 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-butil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 3,1 g (55%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 7H), 1,75(m, 1H), 1,63 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

<u>Etapa C</u>: 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-butil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a** como el haluro apropiado, se obtuvieron 118 mg (61%) del producto deseado.

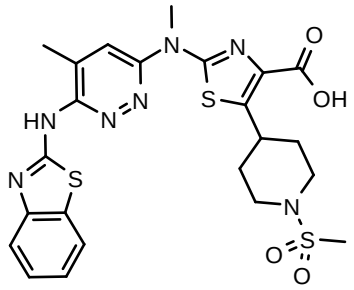
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,25 (td, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,52/4,44 (m+m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,93/1,81 (m+m, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,09/0,07 (s+s, 6H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,3, 160,4, 157,7, 155,3, 150,9, 140,5, 137,5, 137,2, 127,2, 125,4, 123,5, 123,2, 123,2, 117,5, 112,0, 76,7, 72,9, 69,6, 66,7, 58,9, 52,2, 44,8, 31,8, 26,3, 17,9, 17,8, -1,0, -4,1/-4,5; **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{53}N_6O_5S_2Si_2$: 745, encontrado: 745.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-4-metoxi-butil)amino]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de THF del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{21}H_{23}N_6O_4S_2$: 487,1217, encontrado: 487,1222.

<u>Ejemplo 94</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución agitada del producto de la Preparación 5k (150 mg, 0,23 mmoles, 1 eq) y trietilamina (0,07 mL, 0,47 mmoles, 2 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,02 mL, 0,28 mmoles, 1,2 eq) seguido de una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, después se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma blanca (106 mg, 0,15 mmoles, 63%).

LC/MS ($C_{31}H_{43}N_7O_5SiS_3$) 718 $[M+H]^+$; RT 1,45 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,89 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 – 3,63 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 2,89 – 2,78 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,12 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,78 – 1,63 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13,4 mmoles, 91 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (106 mg, 0,15 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano proporcionó un sólido que se trituró con dietil éter, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (75 mg, 0,13 mmoles, 86%).

LC/MS ($C_{25}H_{29}N_7O_4S_3$) 588 $[M+H]^+$; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

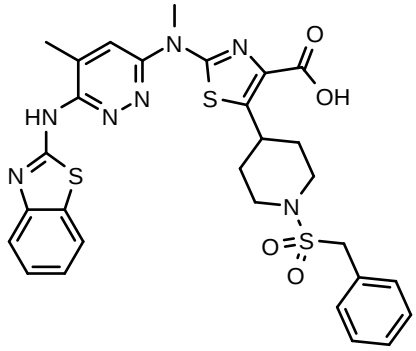
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,95 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 – 3,67 (m, 6H), 2,93 (s, 3H), 2,84 (dd, J = 13,0, 10,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,12 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,79 – 1,59 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (75 mg, 0,13 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (26,8 mg, 0,64 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con 1,4 dioxano. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (37,1 mg, 0,07 mmoles, 52%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{23}H_{26}N_7O_4S_3$: 560,1203, encontrado 560,1209.

<u>Ejemplo 95</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-fenilmetanosulfonilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(1-fenilmetanosulfonilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución agitada del producto de la Preparación 5k y trietilamina (0,07 mL, 0,47 mmoles, 2 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de *alfa*-toluenosulfonilo (53,6 mg, 0,28 mmoles, 1,2 eq) seguido de una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma de color crema (95 mg, 0,12 mmoles, 51%).

LC/MS ($C_{37}H_{47}N_7O_5SiS_3$) 794 $[M+H]^+$; RT 1,50 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,81 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,36 (m, 7H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,77 – 3,64 (m, 5H), 2,82 (td, J = 12,4, 2,3 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 2H), 1,62 – 1,46 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-fenilmetanosulfonilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,71 mmoles, 56 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (95 mg, 0,12 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se trituró en dietil éter, se filtró, y se

secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (74 mg, 0,11 mmoles, 93%).

LC/MS ($C_{31}H_{33}N_7O_4S_3$) 664 $[M+H]^+$; RT 1,27 (LCMS-V-B1)

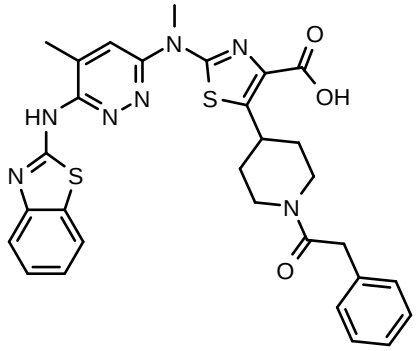
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,03 (br s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,53 – 7,33 (m, 7H), 7,25 – 7,13 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,74 – 3,64 (m, 3H), 2,88 – 2,77 (m, 2H), 2,50 – 2,44 (m, 3H), 2,03 – 1,94 (m, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa C*: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-fenilmetanosulfonilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una disolución del producto de la Etapa B (74 mg, 0,11 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (23,4 mg, 0,56 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6,5 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (43,2 mg, 0,07 mmoles, 61%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{29}H_{30}N_7O_4S_3$: 636,1516, encontrado 636,1521.

Ejemplo 96: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(2-fenilacetil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



***Etapa A*: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-[1-(2-fenilacetil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A una disolución agitada del producto de la Preparación 5k (150 mg, 0,23 mmoles, 1 eq) y trietilamina (0,07 mL, 0,47 mmoles, 2 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de

fenilacetilo (0,04 mL, 0,28 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, después se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma blanquecina (122 mg, 0,16 mmoles, 69%).

LC/MS ($C_{38}H_{47}N_7O_4SiS_2$) 758 $[M+H]^+$; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,88 – 7,81 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 4H), 5,87 (s, 2H), 4,59 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,94 – 3,66 (m, 8H), 3,09 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,72 – 2,57 (m, 1H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,11 – 1,83 (m, 2H), 1,50 – 1,36 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(2-fenilacetil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,71 mmoles, 42 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (122 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (81,8 mg, 0,13 mmoles, 81%).

LC/MS ($C_{32}H_{33}N_7O_3S_2$) 628 $[M+H]^+$; RT 1,22 (LCMS-V-B1)

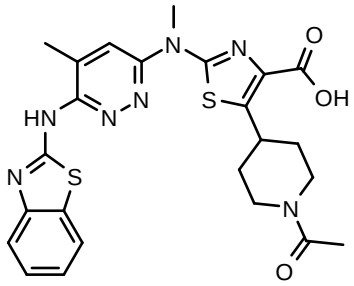
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,06 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 2H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 7,31 – 7,14 (m, 4H), 4,59 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,91 – 3,70 (m, 6H), 3,09 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,72 – 2,58 (m, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 3H), 2,07 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,50 – 1,33 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(2-fenilacetil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (81,8 mg, 0,13 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (27,3 mg, 0,65 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (54,3 mg, 0,09 mmoles, 70%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{30}H_{30}N_7O_3S_2$: 600,1846, encontrado 600,1850.

<u>Ejemplo 97</u>: Ácido 5-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución agitada del producto de la Preparación 5k y trietilamina (0,07 mL, 0,47 mmoles, 2 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de acetilo (0,02 mL, 0,28 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, después se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma incolora (119 mg, 0,17 mmoles, 74%).

LC/MS ($C_{32}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 682 $[M+H]^+$; RT 1,44 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,57 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 – 3,67 (m, 2H), 3,14 (t, J =

12,2 Hz, 1H), 2,69 – 2,54 (m, 1H), 2,45 (d, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 2H), 1,72 – 1,56 (m, 1H), 1,54 – 1,38 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 – 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución agitada del producto de la Etapa A (119 mg, 0,17 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 0,07 mL, 0,5 mmoles, 3 eq) y etilendiamina (0,03 mL, 0,5 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 60 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 4% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (40 mg, 0,07 mmoles, 42%).

LC/MS ($C_{26}H_{29}N_7O_3S_2$) 552 $[M+H]^+$; RT 1,09 (LCMS-V-B1)

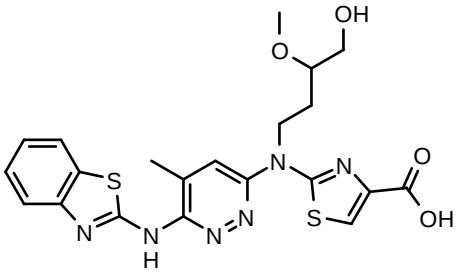
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,08 (br s, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (t, 1H), 4,58 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,92 – 3,82 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,21 – 3,09 (m, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,06 – 1,96 (m, 2H), 1,76 – 1,57 (m, 1H), 1,54 – 1,39 (m, 1H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 5-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (40 mg, 0,07 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (15,2 mg, 0,36 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (32,4 mg, 0,06 mmoles, 85%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{24}H_{26}N_7O_3S_2$: 524,1533, encontrado 524,1541.

<u>Ejemplo 98</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-3-metoxi-butil)amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-metoxi-butil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* y de la **Preparación 2i** como materiales de partida en THF a rt durante 3 h, se obtuvieron 4,54 g (86%) del producto deseado.

LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{21}H_{39}N_2O_6SSi$: 475, encontrado: 475.

<u>Etapa B</u>: 2-[[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-metoxi-butil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 2,88 g (55%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,80 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,28 (m, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

<u>Etapa C</u>: 2-[[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-metoxi-butil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a** como el haluro apropiado, se obtuvieron 319 mg (70%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,85 (dm, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,66 (dd, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,77 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), -0,12 (s, 9H).

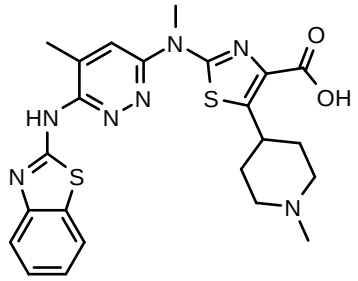
<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-3-

metoxi-butil)amino]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de THF del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{21}H_{23}N_6O_4S$: 487,1217, encontrado: 487,1222.

<u>Ejemplo 99</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución agitada del producto de la Preparación 5k (150 mg, 0,23 mmoles, 1 eq) en 1:1 acetonitrilo / diclorometano (10 mL) se añadió formaldehído (al 37% en agua; 0,04 mL, 0,47 mmoles, 2 eq), triacetoxiborohidruro de sodio (149 mg, 0,7 mmoles, 3 eq), y ácido acético glacial (10 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma blanquecina (76,7 mg, 0,12 mmoles, 50%).

LC/MS ($C_{31}H_{43}N_7O_3SiS_2$) 654 $[M+H]^+$; RT 1,24 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,88 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 – 3,67 (m, 2H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 2,89 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,21 (s,

3H), 2,01 – 1,90 (m, 4H), 1,75 – 1,61 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 mL, 13,4 mmoles, 114 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (76,7 mg, 0,12 mmoles, 1 eq) en diclorometano (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (24,1 mg, 0,05 mmoles, 39%).

LC/MS ($C_{25}H_{29}N_7O_2S_2$) 524 $[M+H]^+$; RT 0,87 (LCMS-V-B1)

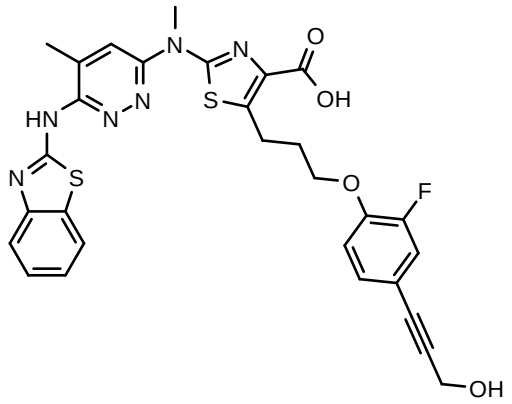
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,01 – 7,90 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 7,22 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,64 – 3,53 (m, 1H), 2,97 – 2,86 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,04 – 1,89 (m, 4H), 1,77 – 1,60 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (24 mg, 0,05 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (9,62 mg, 0,23 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (17,2 mg, 0,03 mmoles, 76%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{23}H_{26}N_7O_2S_2$: 496,1584, encontrado 496,1602.

<u>Ejemplo 100</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{3-[2-fluoro-4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-(2-fluoro-4-{3-[(4-metoxifenil)metoxi]prop-1-in-1-il}fenoxi)propil]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5g (249 mg, 0,34 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (5 mL) se añadió el producto de la Preparación 6k (128 mg, 0,45 mmoles, 1,3 eq) y carbonato de cesio (336 mg, 1,03 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 80 ºC toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla (231 mg, 0,26 mmoles, 76%).

LC/MS ($C_{45}H_{51}FN_6O_6SiS_2$) 883 $[M+H]^+$; RT 1,41 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 4H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,16 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,34 - 3,22 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-{3-[2-fluoro-4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)fenoxi]propil}-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió ácido trifluoroacético (1,8 mL) a una disolución del producto de la Etapa A (391 mg, 0,44 mmoles, 1 eq) en diclorometano (18 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con diclorometano, se enfrió hasta 0 ºC, y se neutralizó por la adición de hidróxido de sodio acuoso 0,5M. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó

(sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanquecino (121 mg, 0,16 mmoles, 36%).

LC/MS ($C_{37}H_{43}FN_6O_5SiS_2$) 763 $[M+H]^+$; RT 1,29 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,13 (m, 4H), 5,86 (s, 2H), 5,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 4H), 4,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

***Etapa C*: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{3-[2-fluoro-4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A una disolución del producto de la Etapa B (121 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió etilendiamina (31,8 µL, 0,48 mmoles, 3 eq) y TBAF (476 µL, 0,48 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 65 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo y agua, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (43 mg, 0,07 mmoles, 43%).

LC/MS ($C_{31}H_{29}FN_6O_4S_2$) 633 $[M+H]^+$; RT 2,43 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,08 (br s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,67 (br s + s, 2H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 5,29 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 4H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

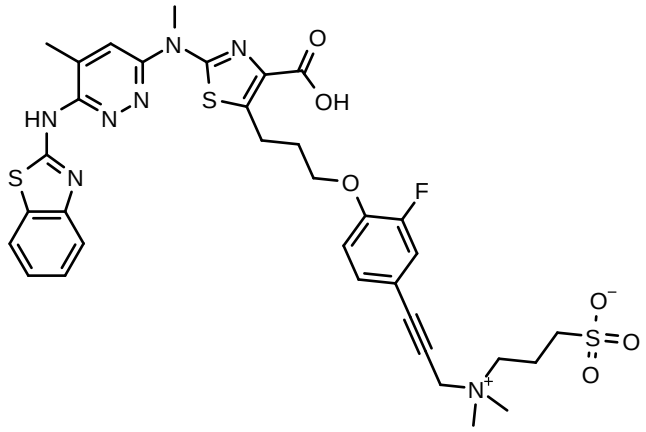
***Etapa D*: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{3-[2-fluoro-4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una disolución del producto de la Etapa C (50 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (33,2 mg, 0,79 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al

30 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (31,9 mg, 0,05 mmoles, 67%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{29}H_{24}FN_6O_4S_2$: 603,1290, encontrado 603,1294.

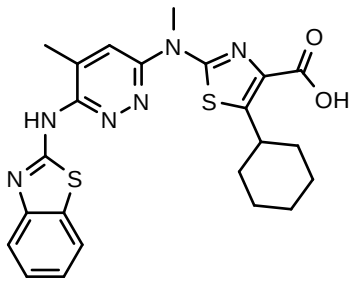
<u>Ejemplo 101</u>: 3-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-4-carboxi-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inil-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato



Usando el **Procedimiento General de Alquilación, Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del **Ejemplo 50**, *Etapa A* y de *2,2-dióxido de oxatiolano*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{37}FN_7O_6S_3$: 754,1946, encontrado: 754,1947.

<u>Ejemplo 102</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-ciclohexil-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: ciclohexil(yodo)cinc

Se añadieron cinc (3,03 g, 46,3 mmoles, 3 eq) y cloruro de litio (0,98 g, 23,1 mmoles, 1,5 eq) a un matraz de Schlenk de 50 mL secado en horno y la mezcla se calentó a 160 ºC durante 20 min en alto vacío, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se puso bajo

nitrógeno en una línea de Schlenk. Se añadió dimetilacetamida (10 mL) seguido de 1,2-dibromoetano (0,13 mL, 1,54 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió yodociclohexano (2 mL, 15,4 mmoles, 1 eq) lentamente, después la mezcla se calentó a 40 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y la canulación a través de un filtro (lana de algodón/ celite / lana de algodón) en vacío ligero en un tubo de Schlenk de 25 mL seco rindió el producto deseado como una disolución 1M (como se determina por titulación con una disolución 0,5M de yodo) que se usó sin más caracterización.

<u>Etapa B</u>: 5-ciclohexil-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un matraz secado en horno se añadió una disolución del producto de la Preparación 11b (200 mg, 0,31 mmoles, 1 eq) y yoduro de cobre (I) (112 mg, 0,63 mmoles, 2 eq). Se añadió dimetilacetamida (5 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min antes de añadir el producto de la Etapa A (1M en dimetilacetamida; 1,42 mL, 1,42 mmoles, 4,5 eq) lentamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado, después se extrajo con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 30% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla (135 mg, 0,21 mmoles, 67%).

LC/MS ($C_{31}H_{42}N_6O_3S_2Si$) 639 $[M+H]^+$; RT 1,68 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 – 3,69 (m, 2H), 3,68 – 3,56 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 2H), 1,87 – 1,78 (m, 2H), 1,77 – 1,68 (m, 2H), 1,52 – 1,35 (m, 4H), 1,32 (t, 3H), 0,96 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

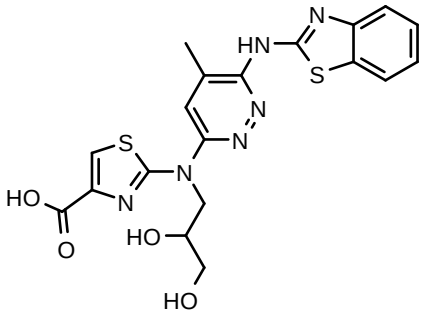
<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-ciclohexil-1,3-tiazol-4-carboxílico

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13,4 mmoles, 63,7 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa B (135 mg, 0,21 mmoles, 1 eq) en diclorometano (6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se suspendió en 1,4-dioxano (4 mL),

después se añadió hidróxido de litio (44,2 mg, 1,05 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (42 mg, 0,09 mmoles, 41%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{23}H_{25}N_6O_2S_2$: 481,1475, encontrado 481,1518.

<u>Ejemplo 103</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(2,3-dihidroxipropil)amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* y de (*2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol* como materiales de partida en THF a rt durante 19 h, se obtuvieron 5,09 g (91%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,10 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,26/4,07 (dd+dd, 2H), 4,01/3,79 (dd+dd, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,34 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 161,8, 161,1, 153,2, 140,9, 124,9, 73,1, 67,1, 52,4, 49,1, 28,1, 27,1, 25,8; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{16}H_{25}N_2O_6S$: 373,1433 encontrado: 373,1431.

<u>Etapa B</u>: 2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 1,77 g (48%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,94 (t, 1H), 7,53 (s,H), 4,23 (m, 1H), 4,00/3,66 (dd+dd, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,39/3,35 (m+m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 168,7, 162,0, 142,3, 117,6, 74,3, 67,0, 52,1, 47,4, 27,3, 25,8; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{11}H_{17}N_2O_4S$: 273,0909 encontrado: 273,0906.

***Etapa C*: 2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a** como el haluro apropiado, se obtuvieron 450 mg (33%) del producto deseado.

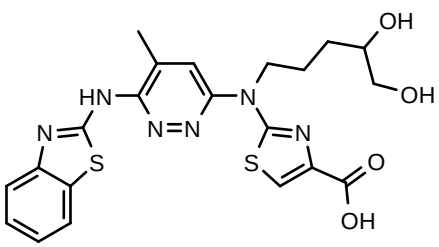
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,25 (td, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,09/3,83 (dd+dd, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,27/1,19 (s+s, 6H), 0,92 (t, 2H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,2, 161,1, 157,7, 155,4, 151,7, 140,4, 137,5, 136,4, 127,2, 125,4, 123,5, 123,4, 123,2, 119,1, 112,0, 73,9, 72,8, 66,9, 66,7, 52,3, 50,2, 26,6/25,6, 17,8, 17,7, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{29}H_{39}N_6O_5S_2Si$: 643,2192 encontrado: 643,2184,

***Etapa D*: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(2,3-dihidroxipropil)amino]tiazol-4-carboxílico**

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{19}H_{19}N_6O_4S_2$: 459,0909 encontrado: 459,0891.

Ejemplo 104: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4,5-dihidroxipentil)amino]tiazol-4-carboxílico



***Etapa A*: 2-[terc-butoxicarbonil(pent-4-enil)amino]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* y de *4-penten-1-ol* como materiales de partida en THF a rt durante 2 h, se obtuvieron 4,36 g (89%) del producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 2-[3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)propilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

A 4,35 g del producto de la *Etapa A* (13,3 mmoles) se añadieron 3,6 g de 4-*metil-4-oxido-morfolin-4-io;hidrato* (26,6 mmoles, 2 eq.), 135 mg de *tetraoxoosmio* (al 2,5% en peso *en 2-metilpropan-2-ol*, 0,013 mmoles, 0,001 eq.), 10 mL de agua, y 100 mL de *2-metilpropan-2-ol* y la mezcla se agitó a rt durante 18 h. Después de la adición de 50 mL de $Na_2S_2O_3$ 1 M y de la eliminación del ^tBuOH bajo presión reducida, la mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 6,25 g (130%) de *2-[terc-butoxicarbonil(4,5-dihidroxipentil)amino]tiazol-4-carboxilato de metilo*. El producto crudo se recogió en 100 mL de EtOH, se trató con 20 mL de HCl 1 N a 100 °C durante 24 h, y se concentró para proporcionar 5,42 g (157%) de *2-(4,5-dihidroxipentilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* (LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{10}H_{17}N_2O_4S$: 261, encontrado 261). Después de recoger el producto en 50 mL de *2,2-dimetoxipropano* y de la adición de 124 mg de *ácido 4-metilbencenosulfónico* (0,72 mmoles, 0,05 eq.), la mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. Después de concentrar, el residuo se recogió in DCM y se lavó con $NaHCO_3$ cc. para proporcionar 3,66 g (92% para tres etapas) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,98/3,42 (dd+dd, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,23 (q, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 117,0, 75,6, 69,0, 52,0, 44,7, 27,3, 27,3, 26,1, 25,5; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{13}H_{21}N_2O_4S$: 301,1222 encontrado: 301,1217.

<u>Etapa C</u>: 2-[3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)propil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a** como el haluro apropiado, se obtuvieron 74 mg (50%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,72 (brs., 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,25 (td, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,49/4,39 (m+m, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,02/3,44 (dd+t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,79/1,73 (m+m, 2H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,29/1,26 (s+s, 6H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,3,

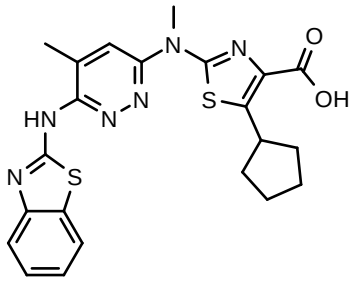
157,7, 155,3, 150,9, 137,5, 137,2, 127,2, 125,4, 123,5, 123,2, 123,2, 117,7, 112,0, 75,5, 72,9, 69,1, 66,7, 52,3, 47,3, 30,3, 27,4/26,1, 23,7, 17,8, 17,8, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{31}H_{43}N_6O_5S_2Si$: 671,2505 encontrado: 671,2489.

***Etapa D*: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4,5-dihidroxipentil)amino]tiazol-4-carboxílico**

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{21}H_{23}N_6O_4S_2$: 487,1222, encontrado: 487,1212.

Ejemplo 105: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-ciclopentil-1,3-tiazol-4-carboxílico



***Etapa A*: bromo(ciclopentil)cinc**

Se añadieron cinc (1,83 g, 28 mmoles, 3 eq) y cloruro de litio (593 mg, 14 mmoles, 1,5 eq) a un matraz de Schlenk secado en horno (50 mL). El matraz se puso en vacío y se calentó a 160 ºC durante 20 min, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se puso bajo nitrógeno en una línea de Schlenk. Se añadió dimetilacetamida (10 mL) seguido de 1,2-dibromoetano (0,08 mL, 0,93 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió bromociclopentano (1 mL, 9,33 mmoles, 1 eq) lentamente, después la reacción se calentó a 40 ºC toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y la canulación a través de un filtro (lana de algodón/ celite / lana de algodón) en vacío ligero en un tubo de Schlenk de 25 mL seco rindió el producto deseado como una disolución 0,25M (como se determina por titulación con una disolución 0,5M de yodo) que se usó sin más caracterización.

<u>Etapa B</u>: 5-ciclopentil-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un matraz secado en horno se añadió el producto de la Preparación 11b (200 mg, 0,31 mmoles, 1 eq) y yoduro de cobre (I) (120 mg, 0,63 mmoles, 2 eq) seguido de dimetilacetamida (5 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min antes de añadir el producto de la Etapa A (0,25M en dimetilacetamida; 5,66 mL, 1,42 mmoles, 4,5 eq) lentamente y la mezcla se agitó toda la noche. La reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (x2). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió un sólido que se trituró con *iso*-heptano, se filtró, se lavó con dietil éter, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido blanco (112 mg, 0,18 mmoles, 57%).

LC/MS ($C_{30}H_{40}N_6O_3S_2Si$) 625 $[M+H]^+$; RT 1,79 (LCMS-V-B1)

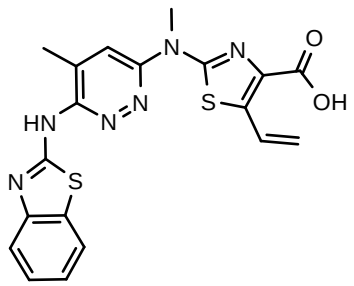
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,88 – 7,80 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,29- 7,21 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,06 – 3,88 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,24 – 2,12 (m, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,73 – 1,49 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 – 0,81 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-ciclopentil-1,3-tiazol-4-carboxílico

Se añadió ácido trifluoroacético (0,8 mL, 10,73 mmoles, 60 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa B (112 mg, 0,18 mmoles, 1 eq) en diclorometano (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se suspendió en 1,4-dioxano (3 mL), después se añadió hidróxido de litio (37,6 mg, 0,9 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido marrón (34,8 mg, 0,07 mmoles, 42%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{22}H_{21}N_6O_2S_2$: 465,1173, encontrado 465,1175.

<u>Ejemplo 106</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-etenil-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-etenil-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 11b (100 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en 5:1 tetrahidrofurano / agua (6 mL), se añadió Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2 (12,9 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq), viniltrifluoroborato de potasio (31,6 mg, 0,24 mmoles, 1,5 eq) y carbonato de potasio (65,2 mg, 0,47 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (39,5 mg, 0,07 mmoles, 43%).

LC/MS ($C_{27}H_{34}N_6O_3S_2Si$) 583 $[M+H]^+$; RT 1,52 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,88 – 7,80 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,59 – 7,40 (m, 3H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,71 – 5,62 (m, 1H), 5,45 – 5,37 (m, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

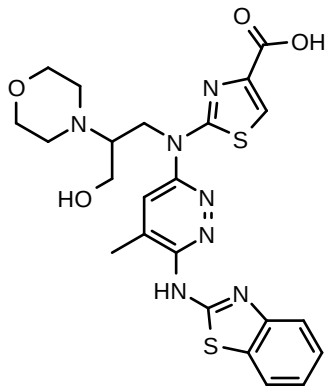
<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-etenil-1,3-tiazol-4-carboxílico

Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,71 mmoles, 99 eq) a una disolución agitada del producto de la Etapa A (39,5 mg, 0,07 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se suspendió en 1,4-dioxano (3 mL), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (14,2 mg, 0,34 mmoles, 5 eq), y la mezcla se calentó

a reflujo toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (13,4 mg, 0,03 mmoles, 47%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{19}H_{15}N_6O_2S_2$: 423,0703, encontrado 423,0711.

<u>Ejemplo 107</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-2-morfolino-propil)amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-morfolino-propil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* y de la **Preparación 2k** como materiales de partida a rt durante 1 h, se obtuvieron 1,29 g (89%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,36/3,86 (dd+dd, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77/3,67 (dd+dd, 2H), 3,32/3,21 (m+m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,82/2,36 (m+m, 4H), 1,53 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,04/0,03 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 161,8, 161,6, 153,3, 140,7, 124,5, 67,4, 63,8, 61,0, 52,3, 50,1, 45,8, 28,2, 26,2, 18,3, -5,1; IR: 2954, 1703; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{23}H_{43}N_3O_6SSi$: 516,2564, encontrado: 516,2570.

<u>Etapa B</u>: 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-morfolino-propil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 0,71 g (68%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,58 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,74/3,66 (dd+dd, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,59-3,45 (m, 4H), 3,32/3,29 (m+m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,70/2,56 (m+m, 4H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 168,8, 162,0, 142,5, 117,1, 67,3, 64,5, 61,2, 52,0, 50,1, 43,2, 26,3, 18,3, -5,0; IR: 2854, 1729; HRMS-ESI (m/z): $[M-C_4H_9]^+$ calcd para $C_{14}H_{24}N_3O_4SSi$: 358,1262, encontrado: 358,1255.

<u>Etapa C</u>: 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-morfolino-propil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a** como el haluro apropiado seguido de purificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM agua : MeCN), se obtuvieron 270 mg (70%) del producto deseado.

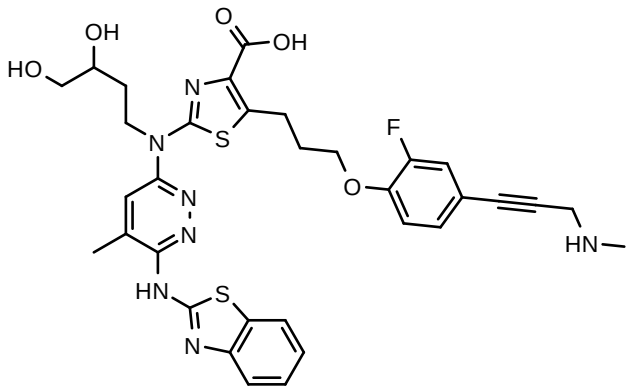
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,71/4,26 (dd+dd, 2H), 3,84/3,79 (dd+dd, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,27/3,16 (t+t, 4H), 2,97 (m, 1H), 2,88/2,39 (t+t, 4H), 2,45 (s, 3H), 0,92 (t, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 127,2, 123,5, 123,2, 122,9, 118,5, 112,0, 72,8, 67,3, 66,7, 64,2, 61,0, 52,3, 50,3, 46,4, 26,3, 17,8, 17,8, -1, -5,1; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{36}H_{56}N_7O_5S_2Si_2$: 786,3322, encontrado: 786,3312.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-2-morfolino-propil)amino]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{23}H_{26}N_7O_4S_2$: 528,1487, encontrado: 528,1489.

<u>Ejemplo 108</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 350 mg de la **Preparación 3h** (0,57 mmoles, 1 eq.) y de 235 mg de la **Preparación 4a** (0,57 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 490 mg (87%) del producto deseado.

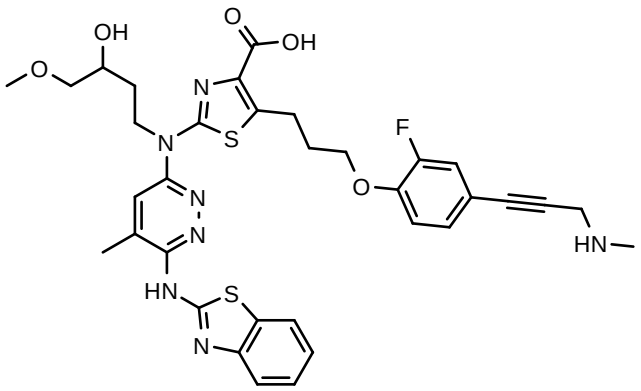
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,32 (brd., 1H), 7,25 (td, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,49/4,33 (m+m, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,17 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,04/3,63 (dd+dd, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,45 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,37/1,24 (s+s, 6H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,5, 123,2, 119,3, 117,5, 115,5, 112,0, 108,6, 73,7, 72,8, 68,9, 68,4, 66,7, 51,9, 44,4, 38,5, 33,8, 30,9, 28,5, 27,3/26,0, 23,3, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{48}H_{63}FN_7O_8S_2Si$: 976,3927, encontrado 976,3916.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la Etapa A como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{35}FN_7O_5S_2$: 692,2120, encontrado 692,2114.

<u>Ejemplo 109</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-4-metoxi-butil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-butil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 320 mg de la **Preparación 3l** (0,46 mmoles, 1 eq.) y de 188 mg de la **Preparación 4a** (0,46 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 415 mg (84%) del producto deseado.

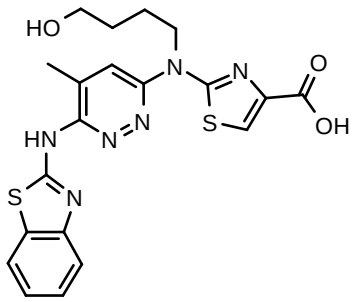
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,32 (brd., 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,49/4,37 (m+m, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,14 (t, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,45 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,90/1,79 (m+m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,08/0,06 (s/s, 6H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,3, 115,5, 112,0, 76,6, 72,8, 69,6, 68,4, 66,7, 58,8, 51,9, 44,2, 38,5, 33,8, 31,8, 30,9, 28,5, 26,3, 23,1, 17,8, 17,8, -1,0, -4,1/-4,5; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{52}H_{75}FN_7O_8S_2Si_2$: 1064,4636, encontrado 1064,4629.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-4-metoxi-butil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{37}FN_7O_5S_2$: 706,2276, encontrado 706,2285.

<u>Ejemplo 110</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* y de *4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutan-1-ol* como materiales de partida en THF a rt durante 1 h, se obtuvieron 3,38 g (98%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,09 (s, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 1,69 (qn, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,45 (qn, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 161,9, 160,9, 153,1, 141,0, 124,8, 83,7, 62,5, 52,4, 47, 30,0, 28,1, 26,3, 24,5, 18,3, -4,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{20}H_{37}N_2O_5SSi$: 445,2192 encontrado: 445,2193.

<u>Etapa B</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 2,0 g (80%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,22 (q, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 168,7, 162,0, 142,6, 116,9, 62,7, 52,0, 44,7, 30,2, 26,3, 25,6, -4,8; **IR:** 2929, 1732; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{15}H_{29}N_2O_3SSi$: 345,1668 encontrado: 345,1652.

<u>Etapa C</u>: 2-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a** como el haluro apropiado, se obtuvieron 451 mg (73%) del producto deseado.

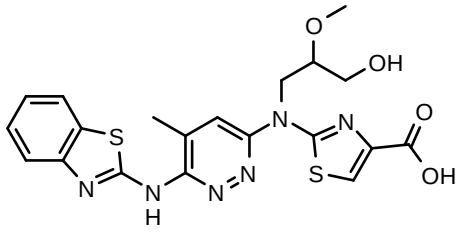
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,84 (dm, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,47 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 0,80 (s, 9H), -0,01 (s, 6H), -0,10 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 127,2, 123,5, 123,2, 123,1, 117,7, 112,0, 72,9, 66,7, 62,5, 52,2, 47,2, 29,7, 26,2, 23,8, 17,8, 17,8, -1,0, -4,9; **IR:** 2.951, 1.732; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{51}N_6O_4S_2Si_2$: 715,2952 encontrado: 715,2963.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{20}H_{21}N_6O_3S_2$: 457,1117, encontrado: 457,1108.

<u>Ejemplo 111</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-2-metoxi-propil)amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-metoxi-propil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* y de la **Preparación 2j** como materiales de partida en THF a rt durante 1 h, se obtuvieron 683 mg (88%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,09 (s, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71-3,55 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

<u>Etapa B</u>: 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-metoxi-propil]amino]tiazol-4-carboxilato de

metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 514 mg (cuant.) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,80 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,66 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,41 (m. 1H), 3,39 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{15}H_{29}N_2O_4SSi$: 361, encontrado: 361.

<u>Etapa C</u>: 2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-metoxi-propil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a** como el haluro apropiado, se obtuvieron 313 mg (70%) del producto deseado.

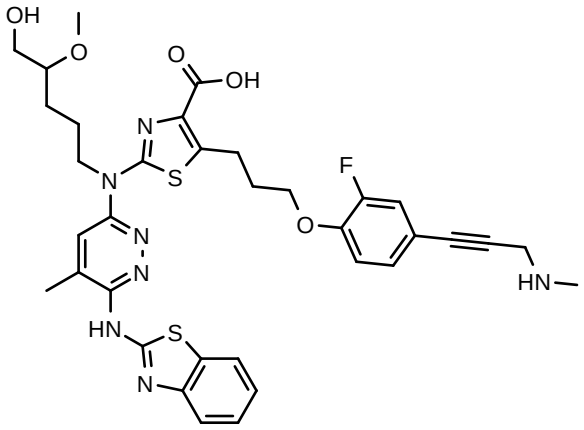
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,26 (tm, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,53 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 0,92 (t, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), -0,12 (s, 9H).

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-2-metoxi-propil)amino]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de THF del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{20}H_{21}N_6O_4S_2$: 473,1066 encontrado: 473,1063.

<u>Ejemplo 112</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(5-hidroxi-4-metoxi-pentil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[5-[terc-butil (dimetil)silil]oxi-4-metoxi-pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

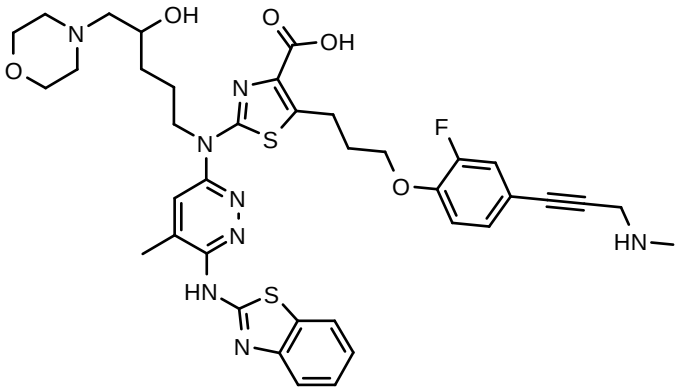
Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 12 g de la **Preparación 3f** (13 mmoles) y de 6,30 g de la **Preparación 4a** (15,6 mmoles) como el haluro apropiado, se obtuvieron 14 g (83%) del producto deseado.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(5-hidroxi-4-metoxi-pentil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,91 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (td, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,21 (td, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,41/3,36 (dd+dd, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,57/1,49 (m+m, 2H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 128,9, 126,6, 122,6, 122,3, 119,1, 118,3, 116,9, 115,5, 81,4, 68,5, 62,7, 57,1, 47,0, 40,2, 35,2, 31,0, 28,2, 23,3, 23,1, 17,8 **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{35}H_{39}FN_7O_5S_2$: 720,2433, encontrado 720,2437.

<u>Ejemplo 113</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-5-morfolino-pentil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-morfolino-pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

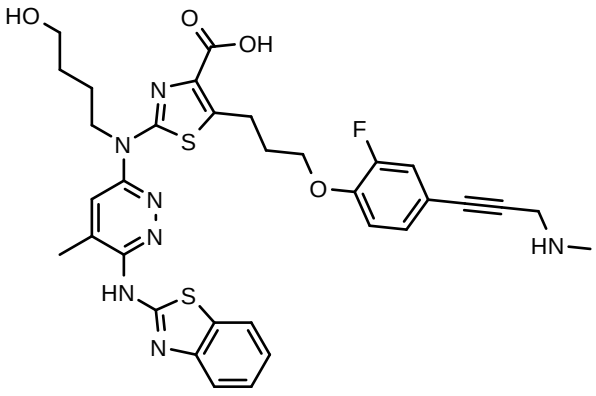
Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato** empezando a partir de la **Preparación 5a** y de *morfolina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-5-morfolino-pentil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{38}H_{44}FN_8O_5S_2$: 775,2855, encontrado 775,2851.

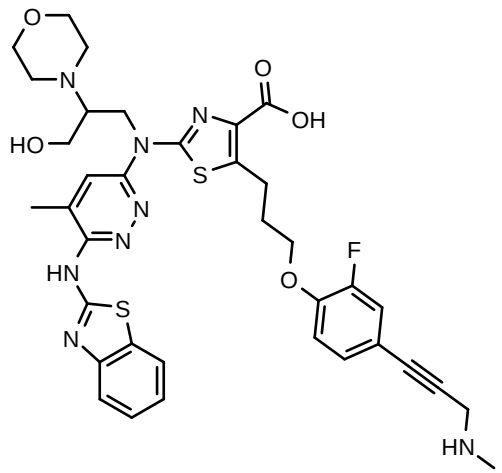
<u>Ejemplo 114</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-hidroxibutil)amino)-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del éster metílico apropiado **Preparación 5c**, *Etapa A*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{35}FN_7O_4S_2$: 676,2170, encontrado 676,2177.

<u>Ejemplo 115</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-2-morfolino-propil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-morfolino-propil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 390 mg de la **Preparación 3r** (0,59 mmoles, 1 eq.) y de 216 mg de la **Preparación 4a** (0,59 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 500 mg (83%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (brd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (brd, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,88/5,85 (d+d, 2H), 4,66/4,19 (dd+dd, 2H), 4,20 (brs, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,82/3,77 (dd+dd, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,29/3,26 (m+m, 2H), 3,28/3,18 (m+m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,89/2,39 (m+m, 4H), 2,84 (brs, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,1, 157,4, 156,8/151,5, 141,2, 134,6, 129,0, 127,2, 123,4, 123,1, 119,2, 118,3, 115,4, 111,9, 85,1, 82,2, 72,7, 68,3, 67,3, 66,6, 64,1, 60,9, 51,8, 50,1, 45,9, 38,5, 33,7, 30,9, 28,4, 26,2, 23,0, 17,9, 17,7, -1,1, -5,2; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{54}H_{78}FN_8O_8S_2Si_2$: 1105,4901, encontrado 1105,4896.

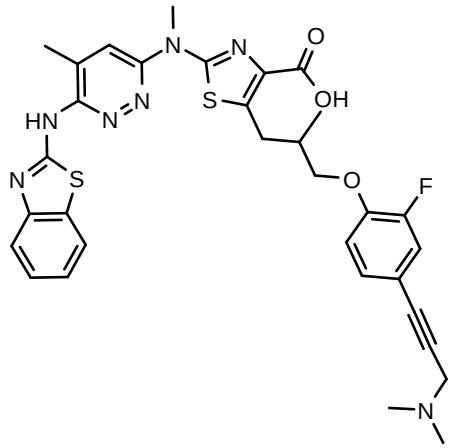
<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-2-

morfolino-propil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{36}H_{40}FN_8O_5S_2$: 747,2542, encontrado 747,2531.

<u>Ejemplo 116</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(2-metil-3-oxopropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 11b (1,2 g, 1,89 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió 2-metil-2-propen-1-ol (0,48 mL, 5,66 mmoles, 3 eq), *N*,*N*-diciclohexilmetilamina (0,81 mL, 3,78 mmoles, 2 eq) y 2-(di-*terc*-butil-fosfino)-1-fenil-1*H*-pirrol (54,3 mg, 0,19 mmoles, 0,1 eq). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 min) y se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (86,4 mg, 0,09 mmoles, 0,05 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC en un matraz sellado toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en <u>*iso*</u>-heptano rindió el producto deseado como un aceite amarillo (779 mg, 1,24 mmoles, 66%).

LC/MS ($C_{29}H_{38}N_6O_4SiS_2$) 627 $[M+H]^+$; RT 2,86 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,67 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,28 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 14,4, 7,6 Hz, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,44 (d, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,95 – 0,88 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-(3-hidroxi-2-metilpropil)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (779 mg, 1,24 mmoles, 1 eq) en metanol (20 mL), enfriada hasta 0 ºC, se añadió borohidruro de sodio (51,7 mg, 1,37 mmoles, 1,1 eq) y la mezcla se agitó durante 20 min. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma amarilla (336 mg, 0,53 mmoles, 43%).

LC/MS ($C_{29}H_{40}N_6O_4SiS_2$) 629 $[M+H]^+$; RT 2,74 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,62 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 - 3,66 (m, 3H), 3,42 - 3,26 (m, 2H), 3,13 (dd, J = 14,2, 6,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 14,2, 8,5 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,31 (t, 3H), 0,95 – 0,89 (m, 2H), 0,88 (d, 3H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa C</u>: 5-(3-yodo-2-metilpropil)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa B (469 mg, 0,75 mmoles, 1 eq) en 6:1 dietil éter / acetonitrilo (21 mL) se añadió yodo (284 mg, 1,12 mmoles, 1,5 eq), trifenilfosfina (293 mg, 1,12 mmoles, 1,5 eq) e imidazol (0,07 mL, 1,12 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y tiosulfato de sodio acuoso al 10%, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 30% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite amarillo (523 mg, 0,71 mmoles, 95%).

LC/MS ($C_{29}H_{39}IN_6O_3SiS_2$) 739 $[M+H]^+$; RT 3,23 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75 - 3,67 (m, 2H), 3,48 – 3,37 (m, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 3,17 - 3,03 (m, 2H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,94 – 1,78 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,95 - 0,87 (m, 2H), -0,13 (s, 9H).

<u>Etapa D</u>: 5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropil)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa C (523 mg, 0,71 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (20 mL) se añadió el producto de la Preparación 6b (178 mg, 0,92 mmoles, 1,3 eq) y carbonato de cesio (692 mg, 2,12 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante 3 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un aceite amarillo (257 mg, 0,32 mmoles, 45%).

LC/MS ($C_{40}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 804 $[M+H]^+$; RT 2,66 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 – 7,80 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,10 (m, 4H), 5,85 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,08 – 3,95 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 - 3,65 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,32 – 3,25 (m, 1H), 3,17 – 3,05 (m, 1H), 2,44 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,96 – 0,85 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

<u>Etapa E</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa D (257 mg, 0,32 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió etilendiamina (64 µL, 0,96 mmoles, 3 eq) seguido de TBAF (1M en tetrahidrofurano; 0,96 mL, 0,96 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 60 ºC durante 18 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente

de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (110 mg, 0,16 mmoles, 51%).

LC/MS ($C_{34}H_{36}FN_7O_3S_2$) 674 $[M+H]^+$; RT 2,11 (LCMS-V-C)

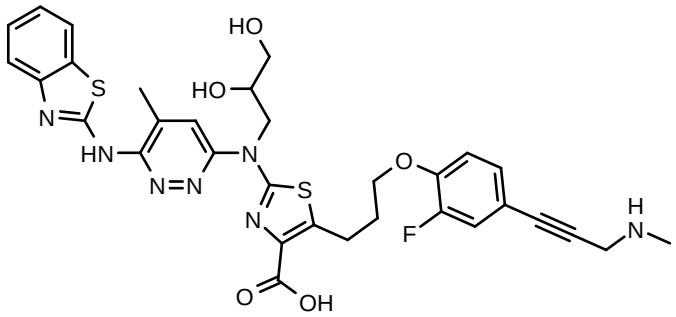
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,55 (br s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,33 – 3,27 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

<u>Etapa F</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa E (110 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (68,5 mg, 1,63 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se trituró con agua (5 mL), se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (91,2 mg, 0,14 mmoles, 87%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{32}H_{33}FN_7O_3S_2$: 646,2065, encontrado 646,2091.

<u>Ejemplo 117</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(2,3-dihidroxipropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 280 mg de la **Preparación 3o** (0,47 mmoles, 1 eq.) y de 193 mg de la **Preparación 4a** (0,47 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 400 mg (88%) del producto deseado.

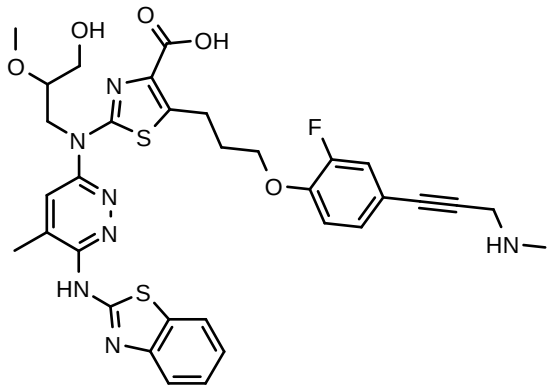
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,32 (brd., 1H), 7,26 (td, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,20 (br., 2H), 4,15 (t, 2H), 4,07/3,83 (dd+dd, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,27/1,20 (s+s, 6H), 0,92 (t, 2H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,2, 123,2, 119,3, 118,9, 115,5, 112,0, 109,2, 74,0, 72,8, 68,4, 66,9, 66,7, 52,0, 49,6, 38,5, 33,8, 30,9, 28,5, 26,6/25,7, 23,1, 17,8, 17,7, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{47}H_{61}FN_7O_8S_2Si$: 962,3771, encontrado 962,3767.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(2,3-dihidroxipropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{32}H_{33}FN_7O_5S_2$: 678,1963, encontrado 678,1965.

<u>Ejemplo 118</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-2-metoxi-propil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-metoxi-propil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-

carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 400 mg de la **Preparación 3q** (0,59 mmoles, 1 eq.) y de 240 mg de la **Preparación 4a** (0,59 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 534 mg (86%) del producto deseado.

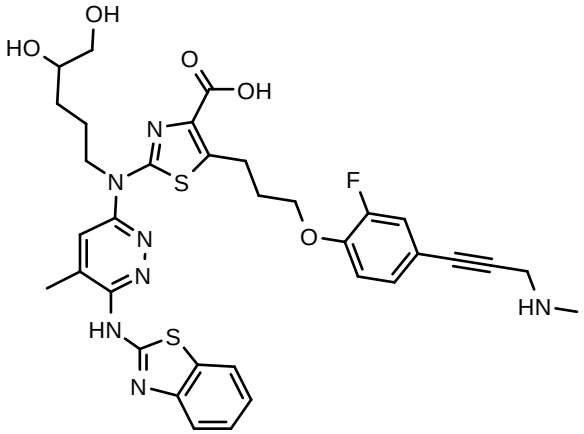
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (brd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,88/5,85 (d+d, 2H), 4,48/4,35 (dd+dd, 2H), 4,20 (brs, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77/3,66 (dd+dd, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,84 (brs, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 118,6, 115,5, 112,0, 79,4, 72,8, 68,4, 66,7, 63,1, 58,2, 51,8, 48,4, 38,3, 33,7, 30,9, 28,4, 26,2, 23,0, 18,0, 17,7, -1,6, -5,1, -5,1; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{51}H_{73}FN_7O_8S_2Si_2$: 1050,4479, encontrado 1050,4469.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-2-metoxi-propil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil] tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{35}FN_7O_5S_2$: 692,2120, encontrado 692,2117.

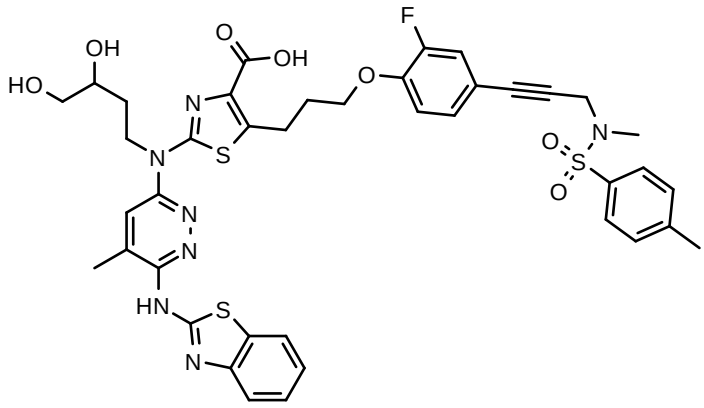
<u>Ejemplo 119</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4,5-dihidroxipentil) amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la **Preparación 5a**, *Etapa A*, como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{37}FN_7O_5S_2$: 706,2276, encontrado 706,2274.

<u>Ejemplo 120</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[metil(*p*-tolilsulfonil)amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[metil(p-tolilsulfonil)amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

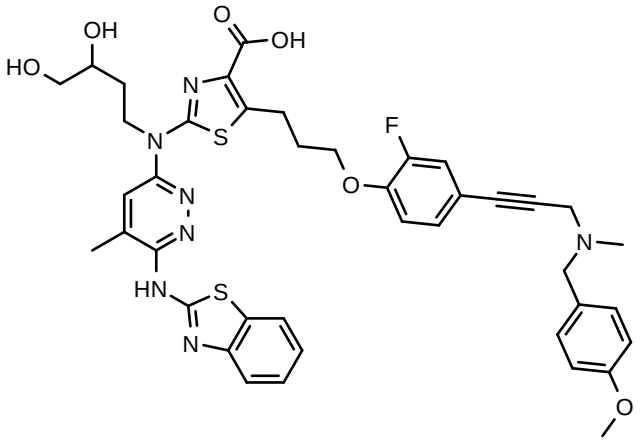
Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 470 mg de la **Preparación 3k** (0,71 mmoles, 1 eq.) y de 290 mg de la **Preparación 4a** (0,71 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 660 mg (90%) del producto deseado.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[metil(p-tolilsulfonil)amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{40}H_{41}FN_7O_7S_3$: 846,2208, encontrado 846,2201.

<u>Ejemplo 121</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

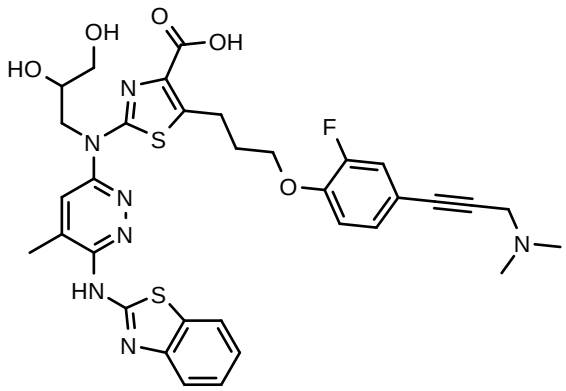
Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 625 mg de la **Preparación 3j** (1 mmol, 1 eq.) y de 407 mg de la **Preparación 4a** (1 mmol, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 550 mg (55%) del producto deseado.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[(4-metoxifenil)metil-metil-amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{41}H_{43}FN_7O_6S_2$: 812,2695, encontrado 812,2674.

<u>Ejemplo 122</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(2,3-dihidroxipropil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 380 mg de la **Preparación 3p** (0,75 mmoles, 1 eq.) y de 306 mg de la **Preparación 4a** (0,75 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 480 mg (72%) del producto deseado.

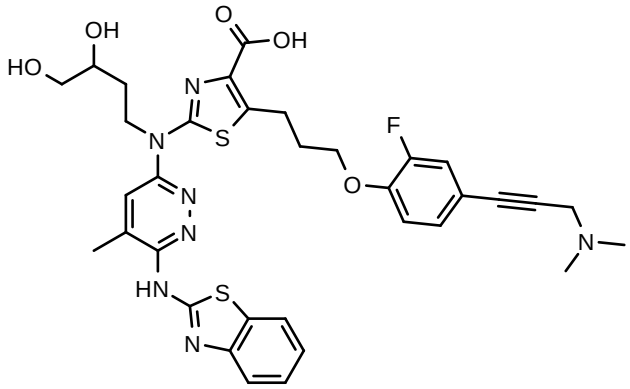
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,57/4,53 (m+m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,07/3,83 (dd+dd, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,1, 157,6, 156,8/151,7, 141,5, 137,6, 134,9, 128,9, 127,1, 123,4, 123,2, 119,2, 118,8, 115,4, 111,9, 85,1, 84,1, 73,9, 72,7, 68,3, 66,9, 66,6, 51,9, 49,6, 48,1, 44,2, 30,9, 26,6, 25,6, 23,0, 17,8, 17,7, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{43}H_{55}FN_7O_6S_2Si$: 876,3403, encontrado 876,3408.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(2,3-dihidroxipropil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{35}FN_7O_5S_2$: 692,2120, encontrado 692,2117.

<u>Ejemplo 123</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

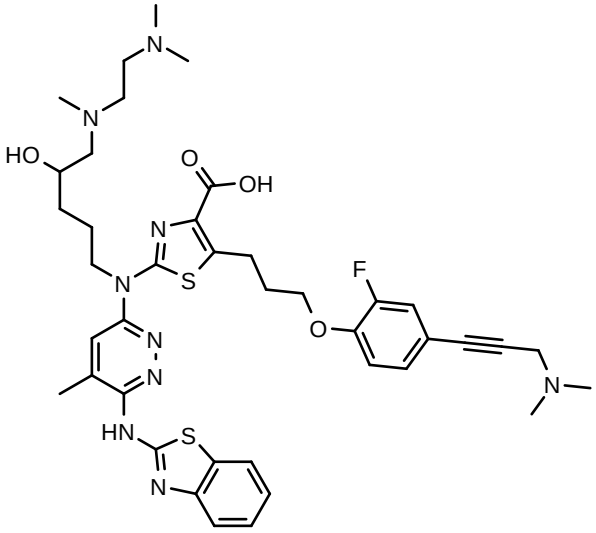
Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 350 mg de la **Preparación 3i** (0,67 mmoles, 1 eq.) y de 275 mg de la **Preparación 4a** (0,67 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 510 mg (85%) del producto deseado.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{37}FN_7O_5S_2$: 706,2276, encontrado 706,2270.

<u>Ejemplo 124</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(dimetilamino)etil-metil-amino]-4-hidroxi-pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-[2-(dimetilamino)etil-metil-amino]pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

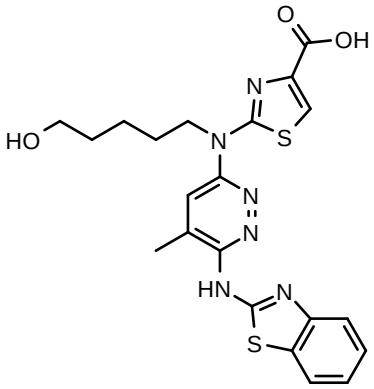
Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato** empezando a partir de la **Preparación 5b** y de *N,N',N'-trimetiletano-1,2-diamina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(dimetilamino)etil-metil-amino]-4-hidroxi-pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{40}H_{51}FN_9O_4S_2$: 804,3484, encontrado 804,3487.

<u>Ejemplo 125</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(5-hidroxipentil)amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxipentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* y de *5-[terc-butil(dimetil)silil]oxipentan-1-ol* como materiales de partida en THF a rt durante 2 h, se obtuvieron 565 mg (82%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,48 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

<u>Etapa B</u>: 2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxipentilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 484 mg (113%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,78 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,20 (q, 2H), 1,59-1,42 (m, 4H), 1,40-1,29 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

<u>Etapa C</u>: 2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxipentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a** como el haluro apropiado, se obtuvieron 535 mg (61%) del producto deseado.

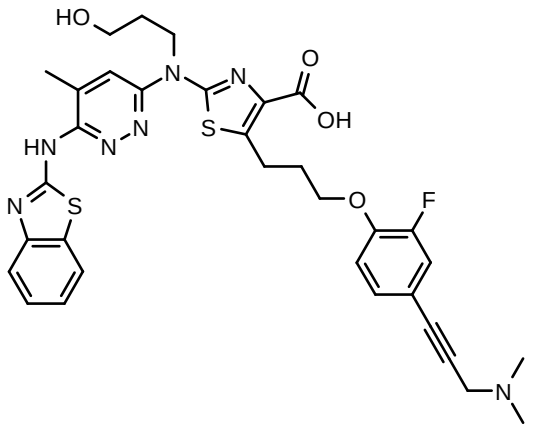
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,25 (dt, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,45 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,04 (s, 6H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(5-hidroxipentil)amino]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{21}H_{23}N_6O_3S_2$: 471,1273, encontrado: 471,1271.

<u>Ejemplo 126</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxipropil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 3-bromo-6-cloro-2-oxo-hexanoato de etilo

A 2 g de *6-cloro-2-oxo-hexanoato de etilo* (10,4 mmoles, 1 eq.) en 20 mL de CCl_4 se añadieron 0,6 mL de *bromo* (11,5 mmoles, 1,1 eq.) gota a gota y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después de verter la mezcla en 50 mL de una disolución acuosa 1 M de $Na_2S_2O_3$, se extrajo con 2×50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo y EtOAc como eluyentes para proporcionar 2,05 g (73%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,25 (dd, 1H), 4,30 (q, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,21-1,80 (m, 4H),1,29 (t, 3H); GC/LR-EI: $[M]^+$ = 270.

<u>Etapa B</u>: 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropan-1-amina

A 8,25 g de *3-aminopropan-1-ol* (110 mmoles, 1 eq.), 23 mL de *N,N-dietiletanamina* (170 mmoles, 1,5 eq.), y 30 mg de *imidazol* (0,44 mmoles, 0,004 eq.) en 200 mL de DCM se

añadieron 18,2 g de *cloruro de terc-butildimetilsililo* (150 mmoles, 1,4 eq.) y la mezcla se agitó a rt durante 15 h. Después de verter la mezcla de reacción en 250 mL de agua y de extraer con 2×200 mL de DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de agua y 50 mL de salmuera, se secaron, y se concentraron para proporcionar 20,9 g (100%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,60 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,50 (quint, 2H), 0,80 (s, 9H), 0,10 (s, 6H); IR: 3.000-2.900, 1.100, 830-770.

***Etapa C*: 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropiltiourea**

A 5,3 g de *isotiocianato de 9-fluorenilmetoxicarbonilo* (18,9 mmoles, 1 eq.) y 6,4 mL de DIPEA (37,6 mmoles, 2 eq.) en 50 mL de DCM se añadió gota a gota una disolución de 3,5 g del producto de la *Etapa B* (18,5 mmoles, 1 eq.) en 10 mL de DCM y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. Después de concentrar, el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo y EtOAc como eluyentes para proporcionar 3,87 g (80%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,49 (brs, 1H), 6,83 (brs, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,34/3,02 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 0,83 (s, 9 H), 0,02 (s, 6 H); IR: 3.275, 1.619.

***Etapa D*: 2-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropilamino]-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo**

Una disolución de 7,4 g del producto de la *Etapa C* (29,7 mmoles, 1 eq.), 8,1 g del producto de la *Etapa A* (30 mmoles, 1 eq.) y 8,2 mL de *N,N-dietiletanamina* (59,4 mmoles, 2 eq.) en 206 mL de etanol se calentó a reflujo durante 18 h. Después de concentrar, el residuo crudo se recogió en DCM, se lavó con agua, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo y EtOAc como eluyentes para proporcionar 10,1 g (81%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,56 (t, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,62 (2t, 4H), 3,18 (q, 2H), 3,06 (t, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); IR: 3.197, 1.716, 1.586.

***Etapa E*: 2-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil-(6-cloropiridazin-3-il)amino]-5-(3-cloropropil)tiazol-4-carboxilato de etilo**

A 10 g del producto de la *Etapa D* (23,7 mmoles, 1 eq.) y 5,8 g de *3,6-dicloro-4-metilpiridazina* (35,6 mmoles, 1,5 eq.) en 120 mL de THF se añadieron 2,1 g de *hidruro de sodio* (52,1 mmoles, 2,2 eq.) por partes a 50 °C. La mezcla enfriada se vertió en hielo y se extrajo con 2×200 mL de

acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo y EtOAc como eluyentes para proporcionar 4,3 g (32%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,76 (s, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,26 (q, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,19 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); IR: 1.704, 1.592, 1.195, 1.095 + 1.066, 649.

***Etapa F*: 2-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil-(6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)amino]-5-(3-yodopropil)tiazol-4-carboxilato de etilo**

La mezcla de 4,6 g del producto de la *Etapa E* (8,42 mmoles, 1 eq.) y 12,6 g de *yoduro de sodio* (84,2 mmoles, 10 eq.) en 58 mL de acetona se mantuvo a 60 °C durante 18 h. Después de concentrar, el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó, y se concentró para proporcionar el producto deseado, que se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,78 (s, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

***Etapa G*: 2-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil-(6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de etilo**

La mezcla de 800 mg del producto de la *Etapa F* (1,25 mmoles, 1 eq.), 821 mg de *carbonato de cesio* (2,5 mmoles, 2 eq.) y 290 mg de la **Preparación 6b** (1,5 mmoles, 1,2 eq.) en 6 mL de MeCN se calentó a reflujo durante 2 h. Después de diluir con 100 mL de acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con 50 mL de agua y 50 mL de salmuera, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando DCM y MeOH (que contenía NH_3 7 N) como eluyentes para proporcionar 500 mg (57%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,77 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,23 (q, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,27 (t, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); IR: 3.600-3.100, 2.237, 1.716, 835, 777.

***Etapa H*: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxipropil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de etilo**

La mezcla de 100 mg del producto de la *Etapa G* (0,142 mmoles, 1 eq.), 28 mg de *1,3-*

benzotiazol-2-amina (0,185 mmoles, 1,3 eq.), 10 mg de *4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno* (0,017 mmoles, 0,12 eq.), 8 mg de *tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)* (8,52 µmoles, 0,06 eq.), y 72 µL de DIPEA (0,426 mmoles, 3 eq.) en 0,7 mL de *N-metil-2-pirrolidona* se mantuvo a 120 °C durante 18 h. Después de verter la mezcla en 50 mL de DCM, la capa orgánica se lavó con 10 mL de agua y 10 mL de una disolución acuosa saturada de *cloruro de litio*, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando DCM y MeOH (que contenía NH_3 7 N) como eluyentes para rendir 40 mg (40%) del producto deseado.

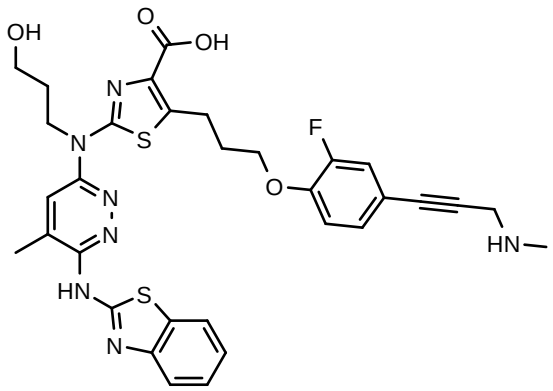
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,54 (brs, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,2 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,29 (t, 3H); IR: 3.414, 3.400-2.200, 1.709, 1.602, 1.149/1.087.

<u>Etapa I</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxipropil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

La mezcla del producto de la *Etapa H* y $LiOH \times H_2O$ (4 eq.) en 1,4-dioxano y agua se agitó a rt durante 3 h. Después de la adición de 1 eq. extra de $LiOH \times H_2O$ en agua, la reacción se agitó a rt durante 18 h. Después de la adición lenta de disolución 2 N de HCl, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa (NH_4CO_3 0,2 M en agua : MeCN) para proporcionar el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{35}FN_7O_4S_2$: 676,2170 encontrado: 676,2169.

<u>Ejemplo 127</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxipropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 300 mg de la **Preparación 3n** (0,46 mmoles, 1 eq.) y de 187 mg de la **Preparación 4a** (0,46 mmoles, 1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 395 mg (83%) del producto deseado.

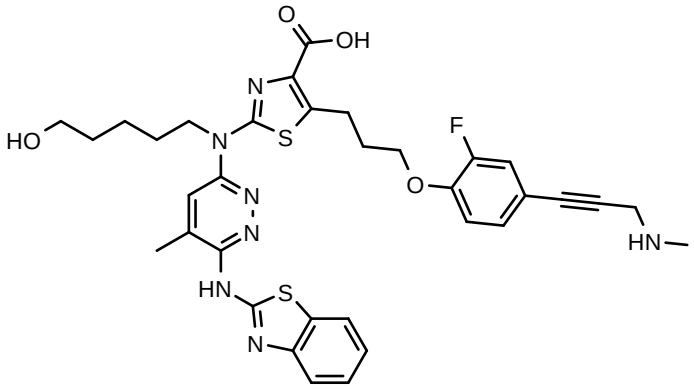
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,82 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,2, 147,5, 137,6, 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,5, 115,4, 112,0, 79,7, 72,8, 68,4, 66,7, 60,5, 51,9, 44,6, 38,1, 33,8, 30,9, 30,4, 28,6, 26,3, 23,1, 17,9, 17,8, -0,9, -5,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{50}H_{71}FN_7O_7S_2Si_2$: 1020,4373, encontrado 1020,4365.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxipropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{32}H_{33}FN_7O_4S_2$: 662,2014, encontrado 662,2016.

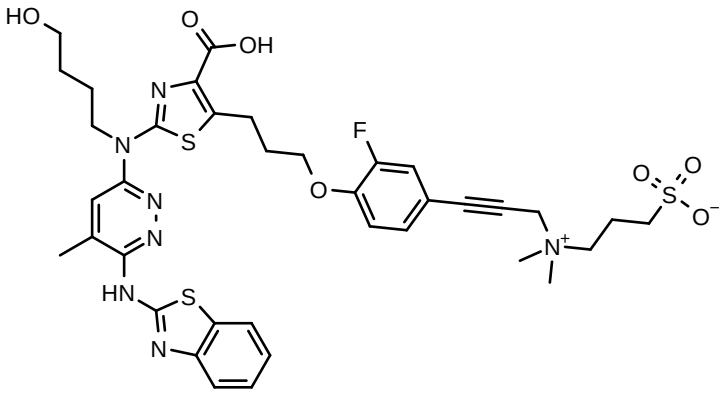
<u>Ejemplo 128</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(5-hidroxipentil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del éster metílico apropiado **Preparación 5e**, *Etapa A*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{37}FN_7O_4S_2$: 690,2327, encontrado 690,2318.

<u>Ejemplo 130</u>: 3-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]-4-carboxi-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inil-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato



<u>Etapa A</u>: 3-[3-[4-[3-[2-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsilil-etoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-4-metoxicarbonil-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inil-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato

A una suspensión de 660 mg de la **Preparación 5d**, *Etapa A* (0,7 mmoles, 1 eq.) en 5 mL de acetonitrilo seco, se añadieron 257 mg de *2,2-dióxido de oxatiolano* (2,1 mmoles, 3 eq.) en una parte. La mezcla resultante se agitó toda la noche a rt. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash para obtener 550 mg (75%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83-7,20 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (t, 2H),

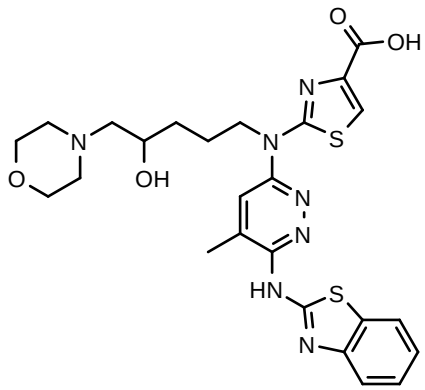
3,60 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,52 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,90 (t, 2H), 0,78 (s, 9H), -0,03 (s, 6H), -0,13 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,2, 148,5, 137,5, 129,8, 120,0, 117,5, 115,3, 89,6, 72,8, 68,5, 66,7, 63,1, 62,5, 54,6, 51,9, 50,3, 48,2, 46,5, 31,0, 29,7, 26,2, 23,7, 23,2, 19,6, 17,9, 17,7, -1,0, -4,9; **HRMS-ESI (m/z)**: $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{50}H_{74}FN_7O_8S_3Si_2$: 535,7136, encontrado 535,7136.

<u>Etapa B</u>: 3-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]-4-carboxi-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inil-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{37}H_{43}FN_7O_7S_3$: 812,2365, encontrado 812,2357.

<u>Ejemplo 131</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-5-morfolino-pentil)amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-morfolino-pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 639 mg de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* (2,47 mmoles, 1,5 eq.) y de 500 mg de la **Preparación 2e** (1,65 mmoles, 1 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 730 mg (81%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,79 (s+m, 4H), 3,51 (t, 4H), 2,39-2,28 (m, 4H), 2,21 (ddd, 2H). 1,85-1,73 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,53 (s+m,

10H), 1,39-1,28 (m, 1H), 0,79 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,01 (s, 3H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) 160,3, 140,6, 124,2, 71,2, 68,9, 66,2, 64,7, 59,8, 54,2, 51,8, 46,8, 32,3, 27,6, 25,7, 23,2, 21,8, 21,5, 20,8, 17,7, 14,1, -4,3, -4,9; **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{25}H_{46}N_3O_6SSi$: 544,3, encontrado 544,3.

<u>Etapa B</u>: 2-[[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-morfolino-pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 304 mg del producto de la *Etapa A* (0,56 mmoles) como el carbamato apropiado, se obtuvieron 231 mg (93%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,79 (brs, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,53 (t, 4H), 3,21 (q, 2H), 2,42-2,23 (m, 4H), 2,23 (ddd, 2H), 1,69-1,34 (m, 4H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) 168,3, 161,6, 142,2, 116,3, 66,2, 65,2, 59,8, 54,3, 51,5, 44,5, 32,7, 25,8, 24,5, 17,8, -4,2, -4,8; **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{20}H_{38}N_3O_4SSi$: 444,2, encontrado 444,3.

<u>Etapa C</u>: 2-[[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-morfolino-pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 231 mg del producto de la *Etapa B* (0,52 mmoles, 1 eq.) y de 315 mg de la **Preparación 4a** (0,77 mmoles, 1,5 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 344 mg (81%) del producto deseado.

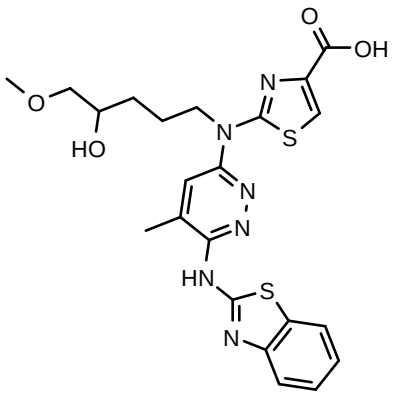
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,85-7,23 (4H), 7,69 (s, 1H), 5,86 (d, 2H), 4,49 (t, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,50-2,13 (8H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,83-1,73 (m+m, 2H), 1,56-1,41 (m+m, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,75 (s, 9H), 0,01-(-0,05) (s+s, 6H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,3, 160,8, 157,6, 155,3, 123,1, 117,9, 72,9, 69,0, 66,7, 65,4, 52,3, 47,1, 32,4, 26,2, 22,9, 17,9, 17,8, -1,0, -3,8, -4,5; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{38}H_{60}N_7O_5S_2Si_2$: 814,3630, encontrado 814,3629.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-5-morfolino-pentil)amino]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de purificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{25}H_{30}N_7O_4S_2$: 556,1795, encontrado 556,1807.

<u>Ejemplo 132</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-5-metoxi-pentil)amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-(5-metoxi-4-triisopropilsililoxi-pentil)amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 284 mg de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* (1,10 mmoles, 1,1 eq.) y de 291 mg de la **Preparación 2c** (1,00 mmoles, 1 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 456 mg (86%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,07 (dt, 2H), 3,89 (qv, 1H), 3,79 (s 3H), 3,27 (dd, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,73 (qv, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,50-1,38 (m, 2H), 0,96 (s, 21H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 161,4, 160,3, 140,6, 124,2, 75,7, 70,5, 58,4, 51,9, 46,8, 31,2, 22,5, 17,89, 17,87, 11,9; **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{25}H_{47}N_2O_6SSi$: 531,3, encontrado 531,4.

<u>Etapa B</u>: 2-[(5-metoxi-4-triisopropilsililoxi-pentil)amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 444 mg del producto de la *Etapa A* (0,84 mmoles) como el carbamato apropiado, se obtuvieron 334 mg (93%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,82 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,91 (t, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,28 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,21 (q, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,01 (m, 21H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,0, 116,9, 76,7, 71,2, 58,9, 52,0, 45,0, 32,2, 24,4; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{20}H_{39}N_2O_4SSi$: 431,2394, encontrado 431,2392.

<u>Etapa C</u>: 2-[(5-metoxi-4-triisopropilsililoxi-pentil)-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 324 mg del producto de la *Etapa B* (0,75 mmoles, 1 eq.) y de 337 mg de la **Preparación 4a** (0,83 mmoles, 1,1 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 540 mg (90%) del producto deseado.

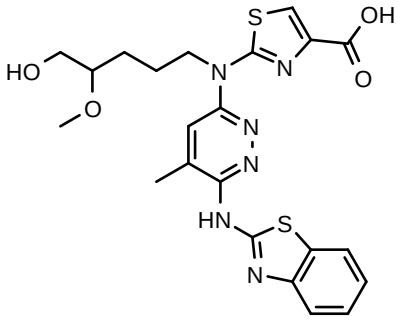
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,85-7,22 (4H), 7,68 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,26 (d, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,91 (m, 21H), -0,13 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,3, 160,7, 123,1, 117,7, 76,4, 73,0, 71,0, 66,7, 58,8, 52,2, 47,2, 31,4, 22,5, 18,3, 12,3, 17,8, 17,8, -1,0 **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{38}H_{61}N_6O_5S_2Si_2$: 801,3678, encontrado 801,3671.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-5-metoxi-pentil)amino]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de purificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{22}H_{25}N_6O_4S_2$: 501,1373, encontrado 501,136.

<u>Ejemplo 133</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(5-hidroxi-4-metoxi-pentil)amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 571 mg de *2-(terc-*

butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo (2,21 mmoles, 1,1 eq.) y de 500 mg de la **Preparación 2b** (2,01, 1 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 818 mg (83%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,53 (ddd, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20-3,14 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,49-1,33 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,01 (s, 6H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 161,4, 160,4, 140,6, 124,3, 80,4, 63,6, 56,9, 51,9, 46,8, 27,4, 27,6, 25,7, 23,4, 17,9, -5,5; **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{22}H_{41}N_2O_6SSi$: 489,2, encontrado 489,3.

<u>Etapa B</u>: 2-[[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 306 mg del producto de la *Etapa A* (0,63 mmoles) como el carbamato apropiado, se obtuvieron 234 mg (96%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,80 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,24-3,15 (m, 3H), 1,64-1,34 (m, 4H), 0,85 (s, 9H), 0,03 (s, 6H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 168,3, 161,6, 142,1, 116,4, 80,7, 64,3, 57,0, 51,6, 44,5, 25,8, 24,6, 17,9, -5,4; **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{17}H_{33}N_2O_4SSi$: 389,2, encontrado 389,3.

<u>Etapa C</u>: 2-[[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-metoxi-pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 224 mg del producto de la *Etapa B* (0,58 mmoles, 1 eq.) y de 349 mg de la **Preparación 4a** (0,86 mmoles, 1,5 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 357 mg (82%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,25 (td, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,56-3,51 (dd+dd, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,54-1,47 (m+m, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,04 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,3, 127,2, 123,4, 123,2, 123,1, 117,6, 112,0, 80,9, 72,9, 66,7, 64,2, 57,3, 52,2, 47,4, 28,1, 26,2, 23,3, 17,9, 17,8, -1,0, -5,1; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{35}H_{55}N_6O_5S_2Si_2$: 759,3208, encontrado 759,3212.

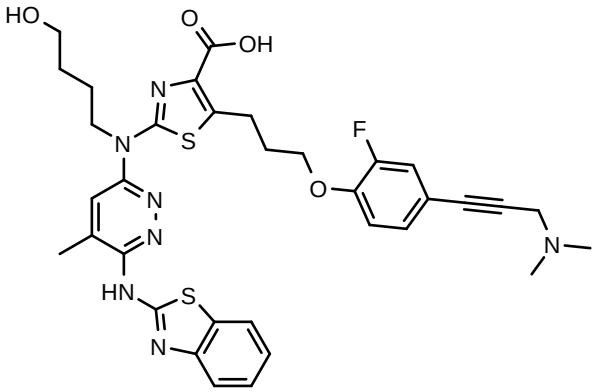
<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(5-hidroxi-4-

metoxi-pentil)amino]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de purificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{22}H_{25}N_6O_4S_2$: 501,1373, encontrado 501,1366.

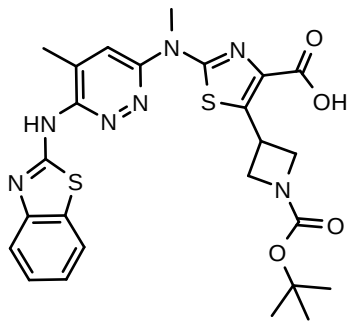
<u>Ejemplo 134</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del éster metílico apropiado **Preparación 5d**, *Etapa A*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{37}FN_7O_4S_2$: 690,2327, encontrado 690,2347.

<u>Ejemplo 135</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{1-[(*terc*-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5l, Etapa A (122 mg, 0,17 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 0,24 mL, 1,38 mmoles, 8 eq) y la mezcla se calentó a 50 ºC durante 13 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (38 mg, 0,07 mmoles, 38%).

LC/MS ($C_{27}H_{31}N_7O_4S_2$) 582 $[M+H]^+$; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

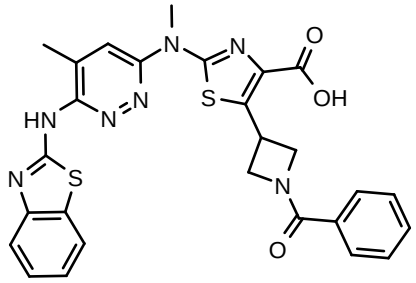
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,05 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,81 – 7,61 (m, 2H), 7,50 - 7,33 (m, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 1H), 4,65 - 4,53 (m, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98 – 3,84 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,31 (t, 3H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{1-[(terc-butoxi)carbonil]azetidin-3-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (38 mg, 0,07 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió hidróxido de sodio acuoso 2M (0,5 mL, 1 mmoles, 15 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 30 min. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (21,4 mg, 0,04 mmoles, 59%).

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{25}H_{26}N_7O_4S_2$: 552,1493, encontrado 552,1511.

<u>Ejemplo 136</u>: Ácido 5-(1-benzoilazetidin-3-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(1-benzoilazetidin-3-il)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5l (29,6 mg, 0,05 mmoles, 1 eq) y cloruro de benzoílo (6,74 µL, 0,06 mmoles, 1,2 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió trietilamina (0,01 mL, 0,1 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 85% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un vidrio incoloro (32 mg, 0,04 mmoles, 92%).

LC/MS ($C_{35}H_{41}N_7O_4SiS_2$) 716 $[M+H]^+$; RT 1,59 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 3H), 7,58 – 7,39 (m, 5H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,88 – 4,77 (m, 1H), 4,75 – 4,66 (m, 1H), 4,65 – 4,54 (m, 1H) 4,46 – 4,34 (m, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,22 – 4,10 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-(1-benzoilazetidin-3-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (32 mg, 0,04 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,45 mL, 6,05 mmoles, 135 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (17,5 mg, 0,03 mmoles, 67%).

LC/MS ($C_{29}H_{27}N_7O_3S_2$) 586 $[M+H]^+$; RT 1,30 (LCMS-V-B1)

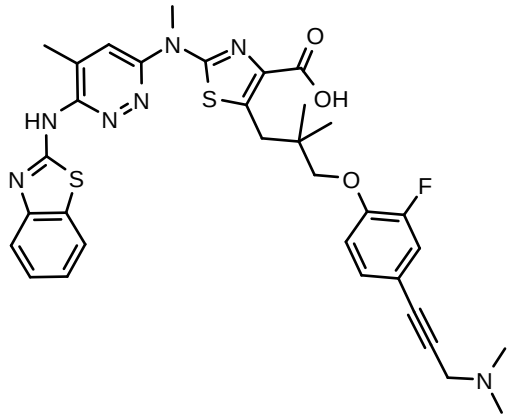
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 (br s, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 3H), 7,60 – 7,44 (m, 4H), 7,43 – 7,32 (m, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 1H), 4,86 – 4,77 (m, 1H), 4,76 – 4,67 (m, 1H), 4,66 – 4,57 (m, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 4,21 – 4,11 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

***Etapa C*: ácido 5-(1-benzoilazetidin-3-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una disolución del producto de la Etapa B (17,5 mg, 0,03 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió hidróxido de sodio acuoso 2M (0,5 mL, 1 mmol, 33,5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (16 mg, 0,03 mmoles, 96%) [como una sal de sodio].

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{27}H_{22}N_7O_3S_2$: 556,1231, encontrado 556,1260.

Ejemplo 137: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2,2-dimetilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



***Etapa A*: 5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2,2-dimetilpropil)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo**

A una disolución del producto de la Preparación 3zc (8 mg, 0,02 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió el producto de la Preparación 4a (9,76 mg, 0,02 mmoles, 1,3 eq), Xantphos (2,14 mg, 3,69 µmoles, 0,2 eq), carbonato de cesio (18 mg, 0,06 mmoles, 3 eq) y *N*,*N*-

diisopropiletilamina (9,64 µL, 0,06 mmoles, 3 eq). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 min), después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,69 mg, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 120 ºC toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 6% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (15 mg, 0,02 mmoles, 100%).

LC/MS ($C_{40}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 804 $[M+H]^+$; RT 2,65 (LCMS-V-C)

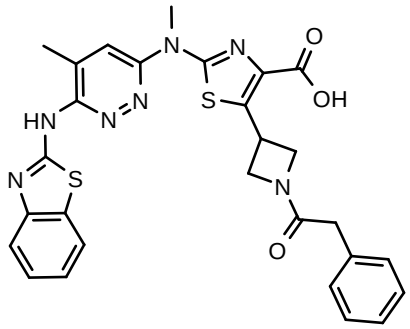
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,79 - 3,75 (m, 5H), 3,75 – 3,67 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,05 (s, 6H), 0,96 – 0,88 (m, 2H), -0,11(s, 9H).

<u>Etapa B</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2,2-dimetilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa A (60 mg, 0,07 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió etilendiamina (15 µL, 0,22 mmoles, 3 eq) y fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 224 µL, 0,22 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 70 ºC toda la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió un sólido que se trituró con dietil éter, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (13,1 mg, 0,02 mmoles, 27%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{33}H_{35}FN_7O_3S_2$: 660,2221, encontrado 660,2264.

<u>Ejemplo 138</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(2-fenilacetil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-[1-(2-fenilacetil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5l (105 mg, 0,17 mmoles, 1 eq) en diclorometano (6 mL) se añadió trietilamina (0,05 mL, 0,34 mmoles, 2 eq) y cloruro de fenilacetilo (0,03 mL, 0,21 mmoles, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con diclorometano, después se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma amarilla (66 mg, 0,09 mmoles, 53%).

LC/MS ($C_{36}H_{43}N_7O_4SiS_2$) 730 $[M+H]^+$; RT 1,45 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 5H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,74 – 4,58 (m, 2H), 4,39 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,23 (dd, J = 8,1, 5,8 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 – 3,68 (m, 2H), 3,51 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(2-fenilacetil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (66 mg, 0,09 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13,4 mmoles, 148 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró in vacuo. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo

con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (39 mg, 0,07 mmoles, 72%).

LC/MS ($C_{30}H_{29}N_7O_3S_2$) 600 $[M+H]^+$; RT 1,33 (LCMS-V-B1)

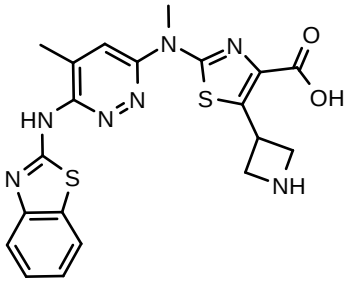
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,07 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,72 (br s + s, 2H), 7,40 (br s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 4H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 4,75 – 4,57 (m, 2H), 4,40 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,24 (dd, J = 8,1, 5,9 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(2-fenilacetil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (39 mg, 0,07 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió hidróxido de sodio acuoso 2M (1 mL, 2 mmoles, 30,8 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (28,7 mg, 0,05 mmoles, 77%) [como una sal de sodio].

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{28}H_{24}N_7O_3S_2$: 570,1388, encontrado 570,1423.

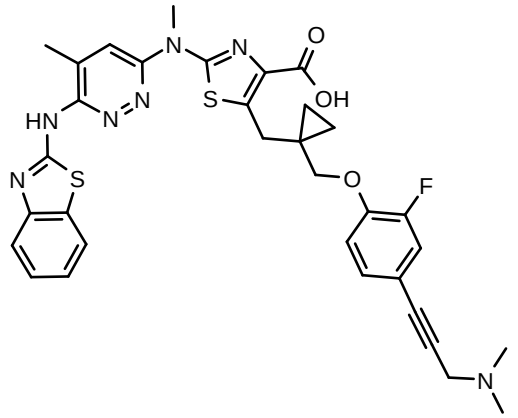
<u>Ejemplo 139</u>: Ácido 5-(azetidin-3-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Durante la preparación del Ejemplo 138, Etapa C, se aisló 5-(azetidin-3-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de sodio (7,5 mg, 0,02 mmoles, 25%) como un subproducto [como una sal de sodio].

HRMS-ESI (m/z) [M-H]- calcd para $C_{20}H_{18}N_7O_2S_2$: 452,0969, encontrado 452,0977.

<u>Ejemplo 140</u>: Acido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{[1-({4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}metil)ciclopropil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-{[1-({4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}metil)ciclopropil]metil}-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una disolución del producto de la Preparación 3zd (84 mg, 0,19 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (6 mL) se añadió el producto de la Preparación 4a (103 mg, 0,25 mmoles, 1,3 eq), Xantphos (22,5 mg, 0,04 mmoles, 0,2 eq), carbonato de cesio (190 mg, 0,58 mmoles, 3 eq) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (102 µL, 0,58 mmoles, 3 eq). La mezcla se purgó con nitrógeno (10 min), después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (17,8 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 120 ºC toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido marrón (98 mg, 0,12 mmoles, 63%).

LC/MS ($C_{40}H_{48}FN_7O_4SiS_2$) 802 $[M+H]^+$; RT 2,63 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,03 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,18 (s, 6H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), 0,78 - 0,65 (m, 4H), -0,10 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{[1-({4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}metil)ciclopropil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una disolución del producto de la Etapa A (98 mg, 0,12 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió etilendiamina (24,5 µL, 0,37 mmoles, 3 eq) y fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 224 µL, 0,37 mL, 0,37 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 70 ºC toda la noche. La reacción se repartió entre agua y 9:1 diclorometano / metanol, y la fase orgánica se separó y se secó (separador de fases PTFE), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (5,01 mg, 0,01 mmoles, 6%).

LC/MS ($C_{34}H_{34}FN_7O_3S_2$) 672 $[M+H]^+$; RT 2,04 (LCMS-V-C)

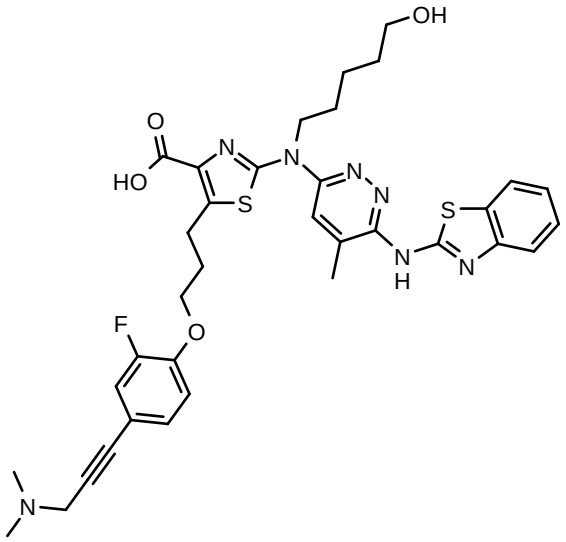
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,52 (br s, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 7,03 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,47 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,19 (s, 6H), 0,78 - 0,65 (m, 4H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{[1-({4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}metil)ciclopropil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (35 mg, 0,05 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (21,9 mg, 0,52 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a 110 ºC toda la noche. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se trituró con agua, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (23,8 mg, 0,04 mmoles, 70%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{33}H_{33}FN_7O_3S_2$: 658,2065, encontrado 658,2109.

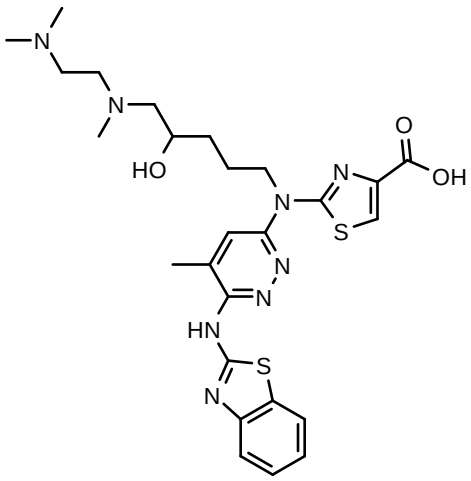
<u>Ejemplo 141</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(5-hidroxipentil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM en agua : MeCN), empezando a partir de la **Preparación 5f** se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{35}H_{39}FN_7O_4S_2$: 704,2489 encontrado: 704,2483.

<u>Ejemplo 142</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(dimetilamino)etil-metil-amino]-4-hidroxi-pentil]amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-[2-(dimetilamino)etil-metil-amino]pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 426 mg de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* (1,65 mmoles, 1,1 eq.) y de 478 mg de la **Preparación 2f** (1,65 mmoles, 1 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 359 mg (43%)

del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 2,44-2,20 (m, 8H), 2,18 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,85-1,56 (m, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,39-1,25 (m, 1H), 0,79 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), -0,02 (s, 3H); **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{26}H_{51}N_4O_5SSi$: 559,3, encontrado 559,4.

<u>Etapa B</u>: 2-[[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-[2-(dimetilamino)etil-metil-amino]pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 811 mg del producto de la *Etapa A* (1,45 mmoles) como el carbamato apropiado, se obtuvieron 262 mg (39%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,27 (d, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,63-1,54 (m+m, 2H), 1,61-1,37 (m+m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 168,7, 162,0, 142,6, 116,8, 70,4, 64,6, 57,4, 56,5, 52,0, 45,9, 45,1, 43,8, 33,0, 26,3, 24,9, -3,8, -4,3; **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{21}H_{43}N_4O_3SSi$: 459,3, encontrado 459,4.

<u>Etapa C</u>: 2-[[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-[2-(dimetilamino)etil-metil-amino]pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 255 mg del producto de la *Etapa B* (0,56 mmoles, 1 eq.) y de 226 mg de la **Preparación 4a** (0,77 mmoles, 1,0 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 311 mg (67%) del producto deseado.

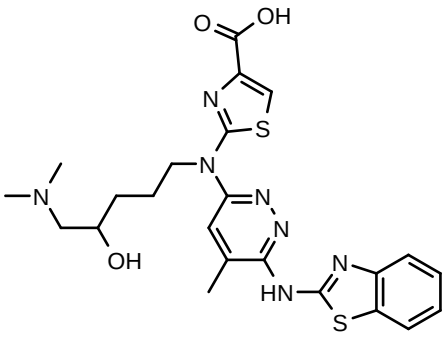
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,48 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,71 (t, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,38 (brs, 6H), 2,29 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,83-1,72 (m+m, 2H), 1,65-1,43 (m+m, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,74 (s, 9H), -0,01 & -0,06 (s+s, 6H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 127,2, 123,4, 123,2, 123,1, 117,7, 112,0, 72,9, 69,9, 66,7, 64,0, 55,7, 54,9, 52,2, 47,3, 44,5, 43,2, 32,1, 26,1, 22,8, 17,9, 17,8, -0,9, -3,9, -4,5; **HRMS-ESI** (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{39}H_{65}N_8O_4S_2Si_2$: 829,4103, encontrado 829,4096.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(dimetilamino)etil-metil-amino]-4-hidroxi-pentil]amino]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de purificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{26}H_{34}N_8O_3S_2$: 571,2268, encontrado 571,2270.

<u>Ejemplo 143</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-(dimetilamino)-4-hidroxi-pentil]amino]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-(dimetilamino)pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 568 mg de *2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo* (2,2 mmoles, 1,1 eq.) y de 523 mg de la **Preparación 2d** (2,0 mmoles, 1 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 530 mg (53%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,08 (s, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 2,15 (d, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,79-1,63 (m+m, 2H), 1,55-1,34 (m+m, 2H), 1,52 (s, 9H), 0,79 (s, 9H), 0,01 & -0,02 (s+s, 6H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 160,8, 153,3, 124,7, 70,1, 65,9, 52,3, 47,3, 46,6, 32,7, 28,1, 26,2, 23,7, -3,8, -4,5; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{23}H_{44}N_3O_5SSi$: 502,2765, encontrado 502,2762.

<u>Etapa B</u>: 2-[[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-(dimetilamino)pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 132 mg del producto de la *Etapa A* (0,26 mmoles) como el carbamato apropiado, se obtuvieron 78 mg (74%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,73 (s, 3H),

3,21 (q, 2H), 2,17 (d, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,63-1,55 (m+m, 2H), 1,60-1,37 (m+m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,04 & 0,03 (s+s, 6H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 168,7, 162,0, 116,9, 70,3, 66,3, 52,0, 46,6, 45,0, 33,1, 26,3, 25,0, -3,8, -4,3; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{18}H_{36}N_3O_3SSi$: 402,2241, encontrado 402,2249.

<u>Etapa C</u>: 2-[[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-5-(dimetilamino)pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 72 mg del producto de la *Etapa B* (0,18 mmoles, 1 eq.) y de 73 mg de la **Preparación 4a** (0,18 mmoles, 1,5 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 126 mg (91%) del producto deseado.

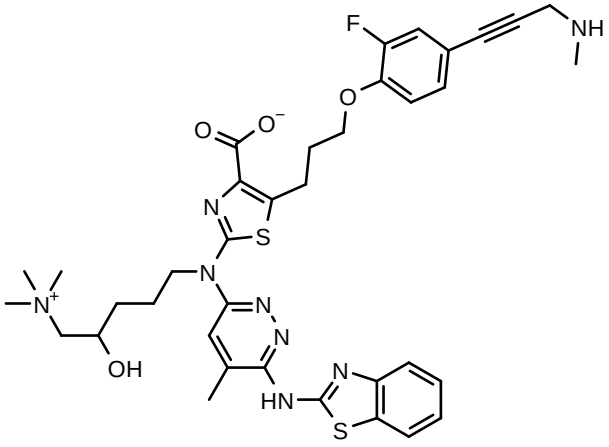
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,86-7,23 (4H), 7,97 (s, 1 H), 7,69 (s, 1H), 5,87 (dd, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,10 (brs, 6H), 1,83-1,71 (m+m, 2H), 1,59-1,41 (m+m, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,74 (s, 9H), -0,01 & -0,06 (s+s, 6H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 123,1, 117,9, 72,9, 69,9, 66,8, 66,7, 52,2, 47,3, 46,6, 32,4, 26,2, 22,9, 17,8, 17,8, -1,0, -4,5; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{36}H_{57}N_7O_4S_2Si_2$: 772,3525, encontrado 772,3521.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-(dimetilamino)-4-hidroxi-pentil]amino]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de purificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{23}H_{28/}N_7O_3S_2$: 514,1690, encontrado 514,1694.

<u>Ejemplo 144</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(trimetilamonio)pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-(dimetilamino)pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato** empezando a partir de la **Preparación 5a** y de *N-metilmetanamina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

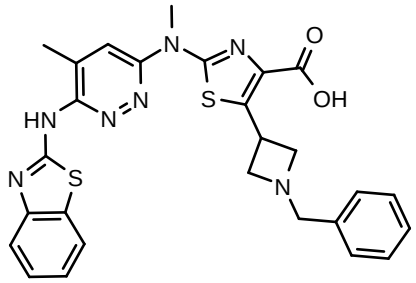
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{64}H_{84}FN_8O_7S_2Si_2$: 1215,5421, encontrado 1215,5389.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(trimetilamonio)pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

El producto de la *Etapa A* se disolvió en la mezcla de *acetonitrilo* (4 mL/mmol) y *N,N-dimetilformamida* (1 mL/mmol), después se añadió *yodometano* (5 eq.) y se agitó a rt hasta que se observó la conversión completa (aprox. 1 h). La mezcla de reacción se concentró. La mezcla cruda que contenía *[5-[[5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-2-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentil]-trimetil-amonio* (LC-MS-ESI (m/z): $[M]^+$ calcd para $C_{65}H_{86}FN_8O_7S_2Si_2$: 1229,6, encontrado 1229,4) se transfirió a la siguiente reacción usando el **Procedimiento General de Desprotección de sal cuaternaria**, para rendir el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{37}H_{44}FN_8O_4S_2$: 747,2905, encontrado 747,2900.

<u>Ejemplo 145</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-bencilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(1-bencilazetidin-3-il)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5l (36,3 mg, 0,06 mmoles, 1 eq) en acetonitrilo (3 mL) se añadió benzaldehído (12,1 µL, 0,12 mmoles, 2 eq), triacetoxiborohidruro de sodio (37,7 mg, 0,18 mmoles, 3 eq) y ácido acético glacial (dos gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 70% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma incolora (28,6 mg, 0,04 mmoles, 69%).

LC/MS ($C_{35}H_{43}N_7O_3SiS_2$) 702 $[M+H]^+$; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,78 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,30 (m, 4H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 4,46 – 4,35 (m, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77 – 3,65 (m, 6H), 3,18 (dd, J = 7,0, 5,9 Hz, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 2H), -0,10 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-bencilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (28,6 mg, 0,04 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,3 mL, 4,03 mmoles, 99 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por

cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (17 mg, 0,03 mmoles, 73%).

LC/MS ($C_{29}H_{29}N_7O_2S_2$) 572 $[M+H]^+$; RT 1,14 (LCMS-V-B1)

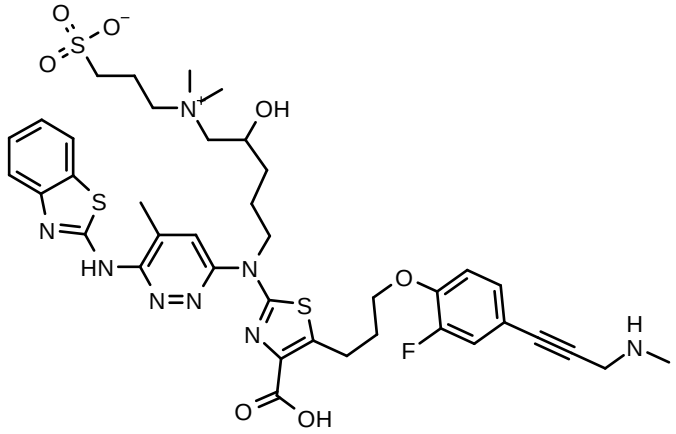
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (br s, 1H), 7,71 (br s + s, 2H), 7,45 – 7,31 (m, 5H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 4,47 – 4,36 (m, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 – 3,61 (m, 4H), 3,19 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-bencilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (17 mg, 0,03 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió hidróxido de sodio acuoso 2M (0,5 mL, 1 mmol, 33,6 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (13,9 mg, 0,03 mmoles, 86%) [como una sal de sodio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{27}H_{26}N_7O_2S_2$: 544,1584, encontrado 544,1616.

<u>Ejemplo 146</u>: 3-[[5-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-carboxi-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-2-il]amino]-2-hidroxi-pentil]-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato

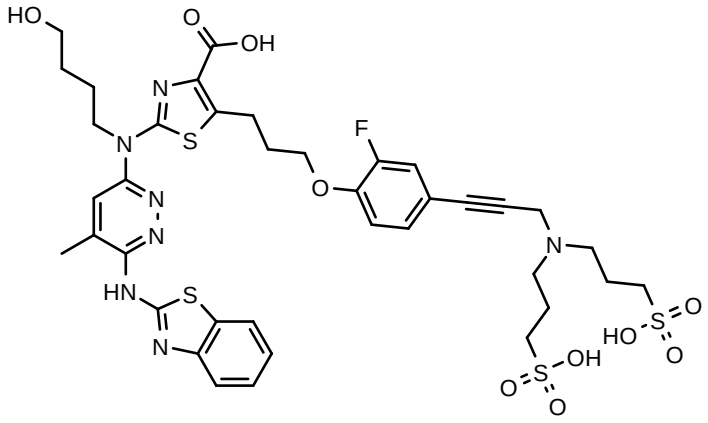


Se suspendió el **Ejemplo 144**, *Etapa A*, en MeCN (5 mL/mmol), después se añadió *2,2-dióxido de oxatiolano* (10 eq.) y se agitó a 60 °C durante toda la noche (se observó la conversión

completa). La mezcla de reacción se concentró. La mezcla cruda que contenía *3-[[5-[[5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-2-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentil]-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato* (LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{67}H_{90}FN_8O_{10}S_3Si_2$: 1337,5, encontrado 1337,6) se transfirió directamente a la siguiente reacción usando el **Procedimiento General de desprotección de sal cuaternaria**, para rendir el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{39}H_{48}FN_8O_7S_3$: 855,2787, encontrado 855,2786.

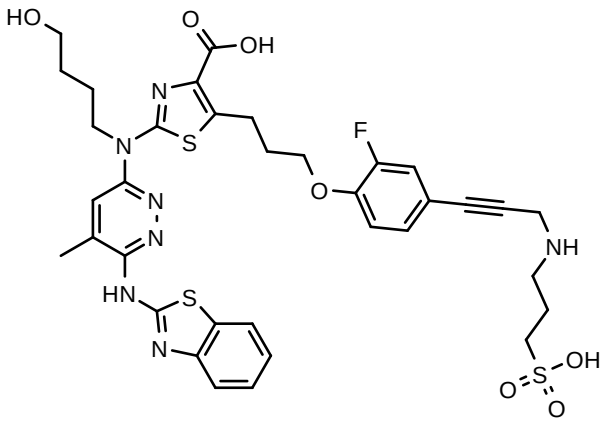
<u>Ejemplo 147</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-hidroxibutil)amino)-5-[3-(4-{3-[bis(3-sulfopropil)amino]prop-1-in-1-il}-2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



El **Ejemplo 147** se aisló como el subproducto de la reacción del **Ejemplo 148,** *Etapa B.*

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{38}H_{44}FN_7O_{10}S_4$: 906,2089, encontrado 906,2098.

<u>Ejemplo 148</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-sulfopropilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: ácido 5-[3-[4-(3-aminoprop-1-inil)-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir de 370 mg de la **Preparación 5i**, *Etapa A* (0,36 mmoles, 1 eq.), se obtuvieron 150 mg (62%) del producto deseado.

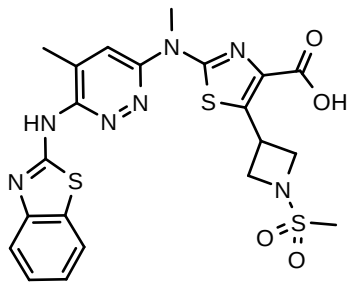
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,52 (m, 2H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 126,7, 126,5, 122,6, 122,2, 119,1, 118,6, 116,8, 115,9, 91,0, 81,1, 68,8, 60,9, 47,2, 31,6, 31,0, 29,9, 24,2, 23,2, 17,7; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{32}H_{33}FN_7O_4S_2$: 662,2014, encontrado 662,2011.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-sulfopropilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

A una suspensión del producto de la *Etapa A* en acetonitrilo seco, se añadió *2,2-dióxido de oxatiolano* en una parte. La mezcla resultante se agitó toda la noche a rt, donde también se había formado el producto disustituido (**Ejemplo 147**). El producto crudo se disolvió en DMSO, y entonces, se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa (NH_4HCO_3 25 mM en agua : MeCN) para obtener el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{35}H_{39}FN_7O_7S_3$: 784,2052, encontrado 784,2052.

<u>Ejemplo 149</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-metanosulfonilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(1-metanosulfonilazetidin-3-il)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5l (24,6 mg, 0,04 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,73 µL, 0,05 mmoles, 1,2 eq), seguido de una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina y trietilamina (0,01 mL, 0,08 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanquecino (16,4 mg, 0,02 mmoles, 59%).

LC/MS ($C_{29}H_{39}N_7O_5SiS_3$) 690 $[M+H]^+$; RT 1,41 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,61 (tt, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (dd, J = 8,3, 6,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-metanosulfonilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (16,4 mg, 0,02 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,2 mL, 2,68 mmoles, 113 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (x2), después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y

se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido beige (10 mg, 0,02 mmoles, 75%).

LC/MS ($C_{23}H_{25}N_7O_4S_3$) 560 $[M+H]^+$; RT 1,24 (LCMS-V-B1)

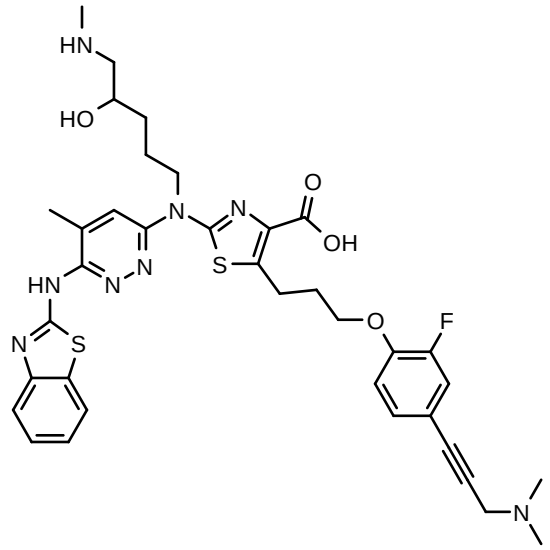
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 1H), 4,68 – 4,54 (m, 1H), 4,49 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,28 (q, 2H), 4,04 (dd, J = 8,2, 6,5 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-metanosulfonilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (10 mg, 0,02 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió hidróxido de sodio acuoso 2M (0,2 mL, 0,4 mmoles, 22,4 eq) y la mezcla se calentó a 60 ºC durante 1,5 h. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (7,6 mg, 0,01 mmoles, 80%) [como una sal de sodio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{21}H_{22}N_7O_4S_3$: 532,0890, encontrado 532,0894.

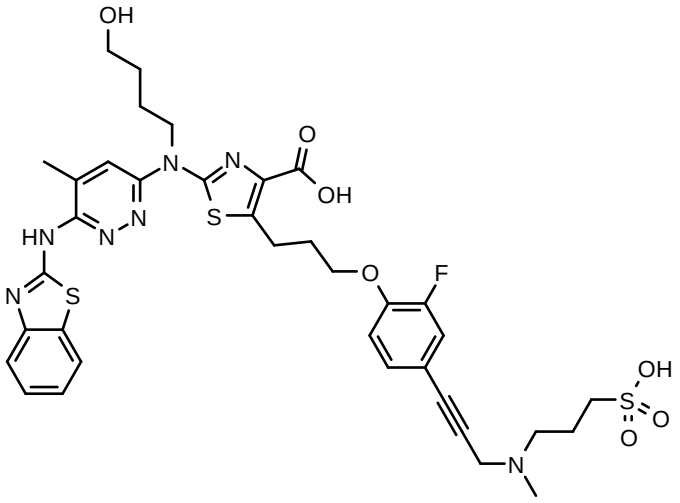
<u>Ejemplo 150</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(metilamino)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato** empezando a partir de la **Preparación 5b** y de *metanamina* como la amina apropiada, no se aisló el intermedio *2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-(metilamino)pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo*, pero después de evaporar los volátiles, se aplicó el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** para obtener el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{36}H_{43}FN_8O_4S_2$: 367,1411, encontrado 367,1413.

<u>Ejemplo 151</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[metil(3-sulfopropil)amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: ácido 3-[metil(prop-2-inil)amino]propano-1-sulfónico

A 0,34 mL de *N-metilpropargilamina* (4 mmoles, 1 eq.) en 1 mL de MeCN se añadieron 244 mg de *2,2-dióxido de oxatiolano* (2 mmoles, 0,5 eq.) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH como eluyentes para proporcionar 299 mg (78%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,10 (br, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 1,94 (qui, 2H).

<u>Etapa B</u>: ácido 3-[3-[4-[3-[2-[terc-butoxicarbonil-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutil]amino]-4-metoxicarbonil-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inil-metil-amino]propano-1-sulfónico

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir del producto de la *Etapa A* y de la **Preparación 3c**, *Etapa A*, como materiales de partida, 303 mg (56%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,45 (vbrs, 1H), 7, 45 (dd, 1H), 7,33 (dm, 1H), 7,18 (t, 1H), 4, 24 (brs, 2H), 4,16-4,06 (m, 4H), 4,02 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,80 (brs, 3H), 2,61 (brt, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,43 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,01 (s, 6H).

<u>Etapa C</u>: ácido 3-[3-[4-[3-[2-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutilamino]-4-metoxicarbonil-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inil-metil-amino]propano-1-sulfónico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa B* como el carbamato apropiado, se obtuvieron 200 mg (81%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,38 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,28 (brs, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,27 (brs, 2H), 3,17 (q, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,00 (q, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 148,2, 129,6, 119,7, 115,4, 68,1, 62,6, 55,2, 51,7, 49,3, 45,8, 44,4, 40,0, 30,6, 30,2, 26,3, 25,6, 23,3, 21,0, -4,8.

<u>Etapa D</u>: ácido 3-[3-[4-[3-[2-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-4-metoxicarbonil-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inil-metil-amino]propano-1-sulfónico

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa C* y de la **Preparación 4a** como el haluro apropiado, se obtuvieron 270 mg (88%) del producto deseado.

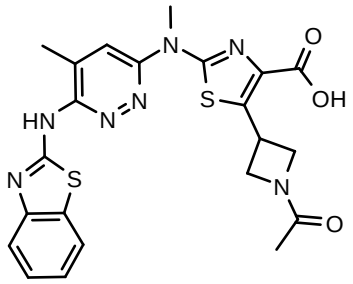
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,26 (td, 1H), 7,21 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,24 (br., 2H), 4,17 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,29 (br., 2H), 3,27 (t, 2H), 2,79 (br., 3H), 2,60 (br., 2H), 2,45 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,97 (br., 2H), 1,74 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,02 (s, 6H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,5, 127,2, 123,5, 123,2, 119,7, 117,6, 115,4, 112,0, 72,9, 68,5, 66,7, 62,5, 51,9, 49,3, 46,5, 45,7, 40,0, 31,0, 29,7, 26,2, 23,8, 23,1, 21,1, 17,9, 17,8, -1,0, -4,9.

<u>Etapa E</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[metil(3-sulfopropil)amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

El producto de la *Etapa D* y $LiOH \times H_2O$ (10 eq.) en una mezcla 1:1 de THF y agua se mantuvieron a 50 °C durante 18 h. Después de tratar la mezcla de reacción con 2 mL de HCl cc a 0 °C, la reacción se mantuvo a 50 °C durante 1 h. Después de verter la mezcla en disolución fría de amoniaco, el material precipitado se retiró por filtración y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa (NH_4HCO_3 25 mM en agua : MeCN) para proporcionar el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{36}H_{41}FN_7O_7S_3$: 798,2214 encontrado: 798,2204.

<u>Ejemplo 152</u>: Ácido 5-(1-acetilazetidin-3-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(1-acetilazetidin-3-il)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5l (100 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de acetilo (14 µL, 0,2 mmoles, 1,2 eq) y trietilamina (0,05 mL, 0,33 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma de color crema (67,7 mg, 0,1 mmoles, 63%).

LC/MS ($C_{30}H_{39}N_7O_4SiS_2$) 654 $[M+H]^+$; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,69 – 4,56 (m, 2H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 9,8, 5,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-(1-acetilazetidin-3-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (67,7 mg, 0,1 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 0,04 mL, 0,31 mmoles, 3 eq) y etilendiamina (0,02 mL, 0,31 mmoles, 3 eq) y la mezcla se agitó a 60 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró in vacuo. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (10,5 mg, 0,02 mmoles, 19%).

LC/MS ($C_{24}H_{25}N_7O_3S_2$) 524 $[M+H]^+$; RT 0,97 (LCMS-V-B1)

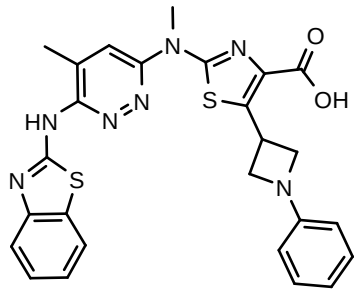
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,69 – 4,56 (m, 2H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 4,31 (q, 2H), 4,23 – 4,14 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 9,9, 5,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 5-(1-acetilazetidin-3-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (10,5 mg, 0,02 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 1M (0,1 mL, 0,1 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido blanco (2 mg, 4,04 µmoles, 20%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{22}H_{22}N_7O_3S_2$: 496,1220, encontrado 496,1252.

<u>Ejemplo 153</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-fenilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(1-fenilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5l (100 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió bromobenceno (20,6 µL, 0,2 mmoles, 1,2 eq), carbonato de cesio (160 mg, 0,49 mmoles, 3 eq), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,08 mL, 0,49 mmoles, 3 eq), Xantphos (18,9 mg, 0,03 mmoles, 0,2 eq) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (15 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (44,2 mg, 0,06 mmoles, 39%).

LC/MS ($C_{34}H_{41}N_7O_3SiS_2$) 688 $[M+H]^+$; RT 1,58 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,35 (m, 2H), 7,28 – 7,17 (m, 3H), 6,74 (tt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,64 – 6,49 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,38 – 4,23 (m, 4H), 3,86 (dd, J = 7,3, 5,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 – 0,87 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-fenilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (44 mg, 0,06 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,71 mmoles, 105 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (x2), después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (18 mg, 0,03 mmoles, 51%).

LC/MS ($C_{28}H_{27}N_7O_2S_2$) 558 $[M+H]^+$; RT 1,49 (LCMS-V-B1)

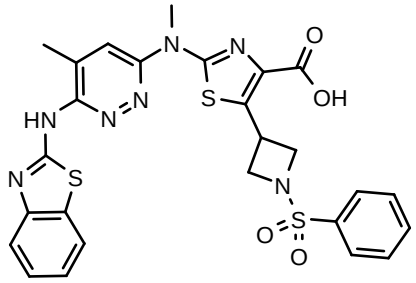
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,83 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 3H), 6,78 – 6,70 (m, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 2H), 4,82 – 4,68 (m, 1H), 4,39 – 4,25 (m, 4H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-fenilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (18 mg, 0,03 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 1M (0,16 mL, 0,16 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (9,5 mg, 0,02 mmoles, 56%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{26}H_{24}N_7O_2S_2$: 530,1427, encontrado 530,1455.

<u>Ejemplo 154</u>: Ácido 5-[1-(bencenosulfonil)azetidin-3-il]-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[1-(bencenosulfonil)azetidin-3-il]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5l (46,7 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (11,7 µL, 0,09 mmoles, 1,2 eq), seguido de 4-(dimetilamino)piridina (2 mg, 0,02 mmoles, 0,21 eq) y trietilamina (0,02 mL, 0,15 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después salmuera, después se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 67% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (40,3 mg, 0,05 mmoles, 70%).

LC/MS ($C_{34}H_{41}N_7O_5SiS_3$) 752 $[M+H]^+$; RT 1,47 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,97 – 7,86 (m, 3H), 7,81 – 7,72 (m, 2H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,52 – 4,39 (m, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 4H), 3,79 – 3,67 (m, 7H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,89 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-[1-(bencenosulfonil)azetidin-3-il]-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (40,3 mg, 0,05 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,71 mmoles, 125 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (x2), después salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al

0 – 6% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (20 mg, 0,03 mmoles, 60%).

LC/MS ($C_{28}H_{27}N_7O_4S_3$) 622 $[M+H]^+$; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

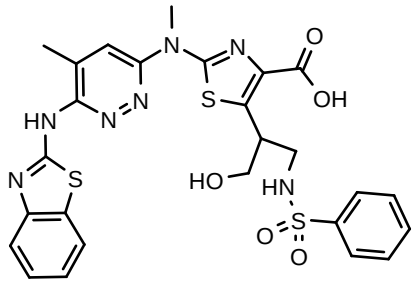
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 (br s, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,77 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,56 (br s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,46 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 4H), 3,81 - 3,66 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 1,26 (t, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 5-[1-(bencenosulfonil)azetidin-3-il]-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (20 mg, 0,03 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 1M (0,16 mL, 0,16 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 15,5g Gold RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido de color crema (4,9 mg, 0,01 mmoles, 26%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{26}H_{24}N_7O_4S_3$: 594,1046, encontrado 594,1060.

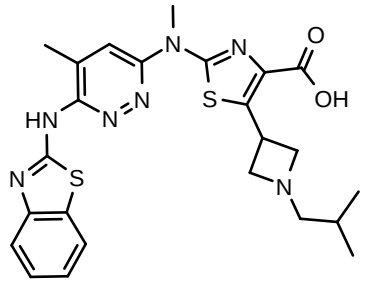
<u>Ejemplo 155</u>: Ácido 5-(1-bencenosulfonamido-3-hidroxipropan-2-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Se aisló el ácido 5-(1-bencenosulfonamido-3-hidroxipropan-2-il)-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico (2,9 mg, 4,74 μmoles, 15%) como un subproducto durante la purificación del Ejemplo 154, Etapa C.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{26}H_{26}N_7O_5S_3$: 612,1152, encontrado 612,1154

<u>Ejemplo 156</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(2-metilpropil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-[1-(2-metilpropil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5l (134 mg, 0,22 mmoles, 1 eq) en 2:1 acetonitrilo / diclorometano (6 mL) se añadió isobutiraldehído (0,04 mL, 0,44 mmoles, 2 eq) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (139 mg, 0,66 mmoles, 3 eq) y ácido acético glacial (10 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma de color crema (81,5 mg, 0,12 mmoles, 56%).

LC/MS ($C_{32}H_{45}N_7O_3SiS_2$) 668 $[M+H]^+$; RT 1,25 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,85 – 7,76 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,44 – 4,32 (m, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 – 3,70 (m, 2H), 3,64 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,58 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 – 0,86 (m, 8H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(2-metilpropil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución enfriada del producto de la Etapa A (81,5 mg, 0,12 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,71 mmoles, 55 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se paró por la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado, después se extrajo con diclorometano y el extracto orgánico se lavó

con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (50 mg, 0,09 mmoles, 76%).

LC/MS ($C_{26}H_{31}N_7O_2S_2$) 538 $[M+H]^+$; RT 0,91 (LCMS-V-B1)

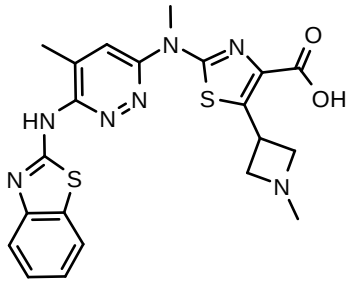
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,44 – 4,33 (m, 1H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,27 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,66 – 1,51 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(2-metilpropil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (50 mg, 0,09 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 1M (0,46 mL, 0,46 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (34,2 mg, 0,07 mmoles, 72%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{24}H_{28}N_7O_2S_2$: 510,1740, encontrado 510,1776.

<u>Ejemplo 157</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-metilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-(1-metilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5l (134 mg, 0,22 mmoles, 1 eq) en 2:1 acetonitrilo / diclorometano (6 mL) se añadió formaldehído (al 37% en agua; 0,03 mL, 0,44 mmoles, 2 eq) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (139 mg, 0,66 mmoles, 3 eq) y ácido acético glacial (10 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. La reacción se diluyó con diclorometano, después se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido de salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (65 mg, 0,1 mmoles, 47%).

LC/MS ($C_{29}H_{39}N_7O_3SiS_2$) 626 $[M+H]^+$; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,89 – 7,82 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,42 – 4,30 (m, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 – 3,69 (m, 2H), 3,65 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,18 – 3,10 (m, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-metilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución enfriada del producto de la Etapa A (65 mg, 0,1 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,3 mL, 4,03 mmoles, 38,8 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se paró por la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado, después se extrajo con diclorometano y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (40 mg, 0,08 mmoles, 78%).

LC/MS ($C_{23}H_{25}N_7O_2S_2$) 496 $[M+H]^+$; RT 0,80 (LCMS-V-B1)

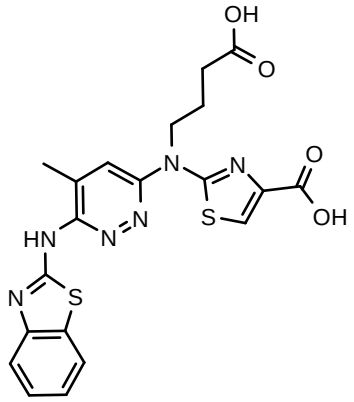
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 4,42 – 4,30 (m, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(1-metilazetidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (40 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 1M (0,4 mL, 0,4 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (15,5 mg, 0,03 mmoles, 41%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{21}H_{22}N_7O_2S_2$: 468,1271, encontrado 468,1301.

<u>Ejemplo 158</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-carboxipropil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-{[4-(terc-butoxi)-4-oxobutil](5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 3ze (1,74 g, 5,53 mmoles, 1,5 eq) en 1,4-dioxano (60 mL) se añadió el producto de la Preparación 4a (1,5 g, 3,69 mmoles, 1 eq), *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,93 mL, 11,1 mmoles, 3 eq), carbonato de cesio (3,6 g, 11,1 mmoles, 3 eq) y Xantphos (427 mg, 0,74 mmoles, 0,2 eq) y la mezcla se purgó con nitrógeno (10 min). Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (338 mg, 0,37 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó en un matraz sellado a 140 ºC durante 2 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 40 g RediSep™)

eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 25% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo claro (0,93 g, 1,36 mmoles, 37%).

LC/MS ($C_{32}H_{44}N_6O_5SiS_2$) 685 $[M+H]^+$; RT 1,75 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,96 (s, 1H), 7,87 – 7,92 (m, 1H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 5,878 (s, 2H), 4,42 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 – 3,67 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,95 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: ácido 4-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]amino)butanoico

A una disolución del producto de la Etapa A (929 mg, 1,36 mmoles, 1 eq) en diclorometano (45 mL) se añadió ácido trifluoroacético (8,31 mL, 109 mmoles, 80 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se paró por la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado, después se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 20% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (186,8 mg, 0,37 mmoles, 28%).

LC/MS ($C_{22}H_{22}N_6O_4S_2$) 499 $[M+H]^+$; RT 1,27 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,23 (br s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 4,39 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,01 – 1,98 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 2H).

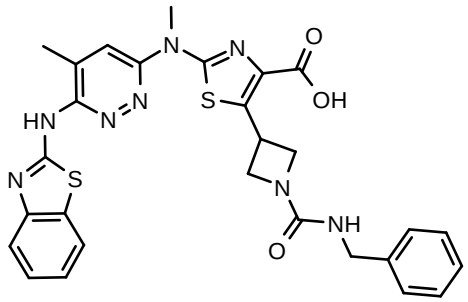
<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-carboxipropil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (80 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (13,5 mg, 0,32 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se concentró *in vacuo* y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió un producto crudo. Este se disolvió en metanol y unas pocas gotas de trietilamina, después se cargó en un cartucho PE-AX

acondicionado con metanol, se lavó sucesivamente con metanol y diclorometano, después se eluyó con ácido fórmico al 10% en diclorometano, y se concentró *in vacuo* para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (28,9 mg, 0,06 mmoles, 38%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{20}H_{19}N_6O_4S_2$: 471,0904, encontrado 471,0915.

Ejemplo 159: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(bencilcarbamoil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 5-[1-(bencilcarbamoil)azetidin-3-il]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5l (150 mg, 0,25 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió isocianato de bencilo (0,04 mL, 0,29 mmoles, 1,2 eq) seguido de trietilamina (0,07 mL, 0,49 mmoles, 2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (125 mg, 0,17 mmoles, 68%).

LC/MS ($C_{36}H_{44}N_8O_4SiS_2$) 745 $[M+H]^+$; RT 1,43 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,20 (m, 5H), 7,19 (td, J = 6,3, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,64 – 4,51 (m, 1H), 4,36 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (dd, J = 8,2, 6,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 – 3,69 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(bencilcarbamoil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (125 mg, 0,17 mmoles, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,7 mL, 9,39 mmoles, 56 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se paró por la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado, después se extrajo con diclorometano, y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 9% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (87,6 mg, 0,14 mmoles, 85%).

LC/MS ($C_{30}H_{30}N_8O_3S_2$) 615 $[M+H]^+$; RT 1,10 (LCMS-V-B1)

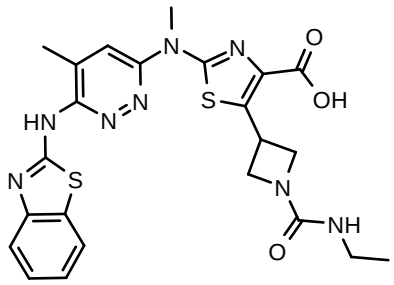
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,04 (br s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 7H), 7,07 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,52 (m, 1H), 4,36 (t, 2H), 4,29 (q, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,94 - 3, 83 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,47 (d, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(bencilcarbamoil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (87,6 mg, 0,14 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 1M (0,71 mL, 0,71 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC toda la noche. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (25,6 mg, 0,04 mmoles, 31%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{28}H_{27}N_8O_3S_2$: 587,1642, encontrado 587,1669.

<u>Ejemplo 160</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(etilcarbamoil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[1-(etilcarbamoil)azetidin-3-il]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5l (100 mg, 0,16 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió isocianato de etilo (0,02 mL, 0,2 mmoles, 1,2 eq) seguido de trietilamina (0,03 mL, 0,25 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido de color crema (78 mg, 0,11 mmoles, 70%).

LC/MS ($C_{31}H_{42}N_8O_4SiS_2$) 683 $[M+H]^+$; RT 1,38 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 6,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,61 – 4,49 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 4H), 3,82 (dd, J = 8,2, 6,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 – 3,68 (m, 2H), 3,09 – 3,01 (m, 2H), 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(etilcarbamoil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (78 mg, 0,11 mmoles, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,4 mL, 5,37 mmoles, 47 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se paró por la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano, y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo

con un gradiente de metanol al 0 – 10% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio amarillo (44 mg, 0,08 mmoles, 70%).

LC/MS ($C_{25}H_{28}N_8O_3S_2$) 553 $[M+H]^+$; RT 1,00 (LCMS-V-B1)

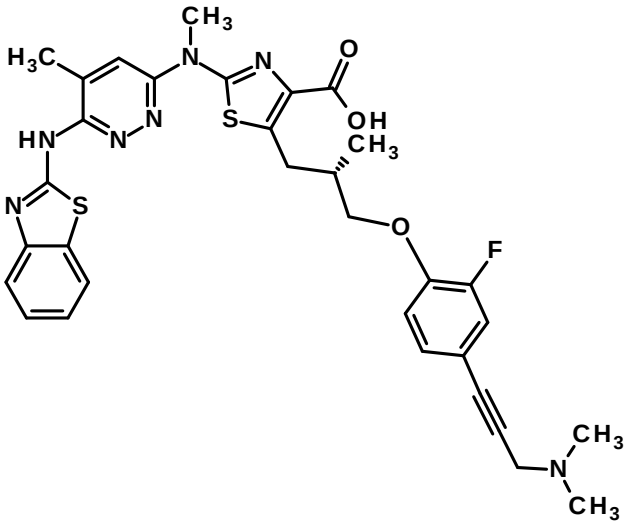
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,18 (br s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 1H), 6,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,62 – 4,48 (m, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 4H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,11 – 2,98 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (t, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[1-(etilcarbamoil)azetidin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (44 mg, 0,08 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 1M (0,4 mL, 0,4 mmoles, 5 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 4,5 h. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (27,4 mg, 0,05 mmoles, 66%) [como una sal de litio].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{23}H_{25}N_8O_3S_2$: 525,1486, encontrado 525,1516.

<u>Ejemplo 161</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(2*S*)-3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[(2S)-3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropil]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 3zf (40 mg, 0,09 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió la Preparación 4a (37,6 mg, 0,09 mmoles, 1 eq), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,05 mL, 0,28 mmoles, 3 eq), carbonato de cesio (90,2 mg, 0,28 mmoles, 3 eq) y Xantphos (10,7 mg, 0,02 mmoles, 0,2 eq), seguido de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (8,45 mg, 0,01 mmoles, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 100 ^{o}C durante 24 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 7% en diclorometano rindió el producto deseado como un vidrio marrón (30,7 mg, 0,04 mmoles, 41%).

LC/MS ($C_{40}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 804 $[M+H]^+$; RT 1,59 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,88 – 7,81 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(2S)-3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

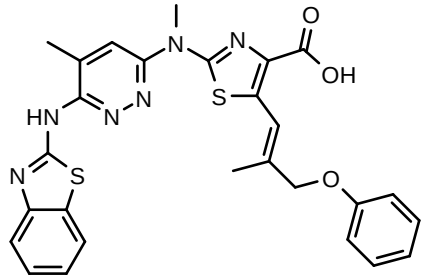
A una disolución del producto de la Etapa A (30,7 mg, 0,04 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 0,22 mL, 0,22 mmoles, 6 eq) y etilendiamina (0,02 mL, 0,22 mmoles, 6 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x2), después diclorometano (x2), y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo* para rendir el producto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(2S)-3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (38 mg, 0,06 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (3 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 1M (0,56 mL, 0,56 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 2,5 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y la purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió un vidrio marrón. El material se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol, y se aplicó a un cartucho PE-AX de 2 g (preacondicionado con diclorometano, después metanol). El cartucho se lavó con diclorometano seguido de metanol, después se eluyó con ácido fórmico al 10% en diclorometano, se eliminó el disolvente, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un vidrio marrón (6,4 mg, 0,01 mmoles, 18%) [como una sal de ácido fórmico].

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{32}H_{33}FN_7O_3S_2$: 646,2065, encontrado 646,2110.

<u>Ejemplo 162</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(1*E*)-2-metil-3-fenoxiprop-1-en-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-5-[(1E)-2-metil-3-fenoxiprop-1-en-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5m (160 mg, 0,26 mmoles, 1 eq) en tolueno (3 mL) se añadió fenol (34 µL, 0,38 mmoles, 1,5 eq), trifenilfosfina (100 mg, 0,38 mmoles, 1,5 eq) y diisopropilazodicarboxilato (75 µL, 0,38 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se calentó a 120 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se separó y se secó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 60% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma amarilla (100 mg, 0,14 mmoles, 56%).

LC/MS ($C_{35}H_{42}N_6O_4SiS_2$) 703 $[M+H]^+$; RT 3,12 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 – 7,81 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,21 (m, 4H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 6,99 – 6,93 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,28 (t, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(1E)-2-metil-3-fenoxiprop-1-en-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (496 mg, 0,71 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió etilendiamina (141 µL, 2,12 mmoles, 3 eq) y fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 2,12 mL, 2,12 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 70 ºC toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (37 mg, 0,06 mmoles, 9%).

LC/MS ($C_{29}H_{28}N_6O_3S_2$) 573 $[M+H]^+$; RT 2,65 (LCMS-V-C)

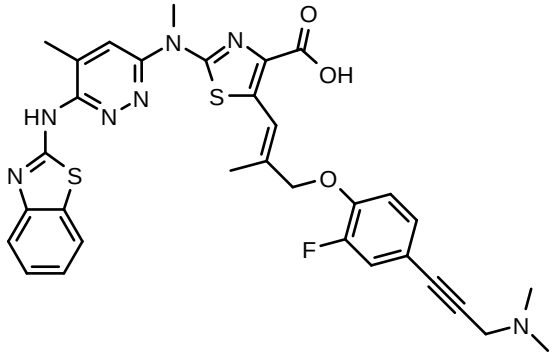
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 3H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,99 – 6,93 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(1E)-2-metil-3-fenoxiprop-1-en-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (37 mg, 0,06 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (27,1 mg, 0,65 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a 110 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de amoniaco metanólico 7N al 0 – 10% en diclorometano rindió un sólido amarillo oscuro. El sólido se trituró con acetonitrilo, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (12,1 mg, 0,02 mmoles, 34%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{27}H_{25}N_6O_3S_2$: 545,1424, encontrado 545,1426.

<u>Ejemplo 163</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(1*E*)-3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilprop-1-en-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[(1E)-3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilprop-1-en-1-il]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5m (618 mg, 0,99 mmoles, 1 eq) en tolueno (18 mL) se añadió el producto de la Preparación 6b (286 mg, 1,48 mmoles, 1,5 eq), trifenilfosfina (388 mg, 1,48 mmoles, 1,5 eq) y diisopropilazodicarboxilato (291 µL, 1,48 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se calentó a 120 ºC durante 1 h bajo irradiación de microondas. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se separó y se secó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un aceite marrón (406 mg, 0,51 mmoles, 51%).

LC/MS ($C_{40}H_{48}FN_7O_4SiS_2$) 802 $[M+H]^+$; RT 2,68 (LCMS-V-C)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,21 (m, 5H), 5,86 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,85 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(1E)-3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilprop-1-en-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (406 mg, 0,51 mmoles, 1 eq) en acetonitrilo (5 mL) se añadió poli(fluoruro de hidrógeno) piridinio (0,88 mL, 10,1 mmoles, 20 eq) y la

mezcla se calentó a 60 ºC toda la noche. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre diclorometano e hidróxido de sodio acuoso 2N (25 mL), y la fase orgánica se separó y se secó (separador de fases PTFE), y se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (139 mg, 0,21 mmoles, 41%).

LC/MS ($C_{34}H_{34}FN_7O_3S_2$) 672 $[M+H]^+$; RT 2,07 (LCMS-V-C)

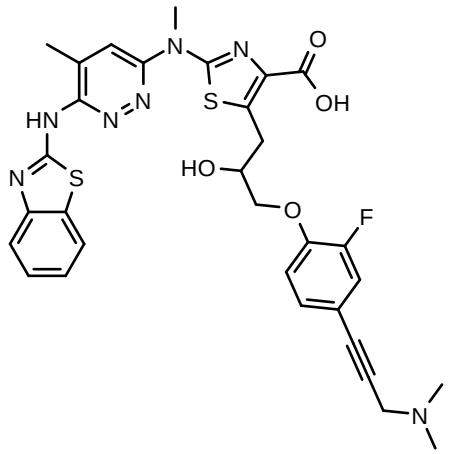
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,56 (br s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 3H), 7,27 - 7,17 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(1E)-3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilprop-1-en-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (139 mg, 0,21 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (86,8 mg, 2,07 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a 110 ºC durante 4 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por evaporación giratoria. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de amoniaco metanólico 7N al 0 – 25% en diclorometano rindió un sólido. El material se trituró con acetonitrilo, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (77,9 mg, 0,12 mmoles, 59%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{32}H_{31}FN_7O_3S_2$: 644,1908, encontrado 644,1908.

<u>Ejemplo 164</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-hidroxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-(oxan-2-iloxi)propil)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto de la Preparación 4a (150 mg, 0,37 mmoles, 1,16 eq) y el producto de la Preparación 3zg (165 mg, 0,32 mmoles, 1 eq) se añadieron a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (29,1 mg, 0,03 mmoles, 0,1 eq) y Xantphos (36,8 mg, 0,06 mmoles, 0,2 eq) en 1,4-dioxano (8 mL). Se añadieron carbonato de cesio (310 mg, 0,95 mmoles, 3 eq) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,2 mL, 0,95 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 125 ºC durante 18 h. La suspensión se dejó enfriar y la mezcla se filtró a través de celite, los sólidos se lavaron con acetato de etilo (30 mL) y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (20 g de sílice) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 2,5% en diclorometano rindió el producto deseado como una goma marrón oscura (230 mg, 0,26 mmoles, 81%).

LC/MS ($C_{44}H_{56}FN_7O_6SiS_2$) 890 $[M+H]^+$; RT 1,59 (LCMS-V-B1)

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-hidroxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (225 mg, 0,25 mmoles, 1 eq) en cloroformo (4,5 mL), enfriada en hielo-agua, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,32 mmoles, 25 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 ºC y durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (50 mL) y la mezcla se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL), agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (20 g de sílice)

eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 5% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo oscuro (98 mg, 0,15 mmoles, 57%).

LC/MS ($C_{33}H_{34}FN_7O_4S_2$) 676 $[M+H]^+$; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

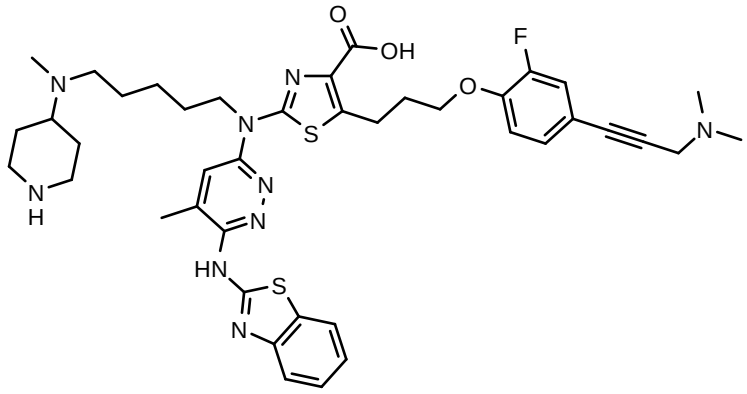
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 – 7,63 (m, 2H), 7,48 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 4,46 – 4,31 (m, 3H), 4,16 – 4,01 (m, 2H), 3,92 – 3,76 (m, 3H), 3,64 – 3,53 (m, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 1,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-hidroxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (90 mg, 0,13 mmoles, 1 eq) en una mezcla 1:3 de 1,4-dioxano / agua (2 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (11,2 mg, 0,27 mmoles, 2 eq) y la suspensión se calentó a 40 ºC durante 7 h. Se dejó que la reacción se enfriara y la disolución resultante se acidificó con ácido acético hasta pH 5 para proporcionar un precipitado amarillo. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (54 mg, 0,08 mmoles, 63%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{31}H_{31}FN_7O_4S_2$: 648,1857, encontrado 648,1888.

<u>Ejemplo 165</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[metil(4-piperidil)amino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[5-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-metil-amino]pentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-

(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5f** y de *4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

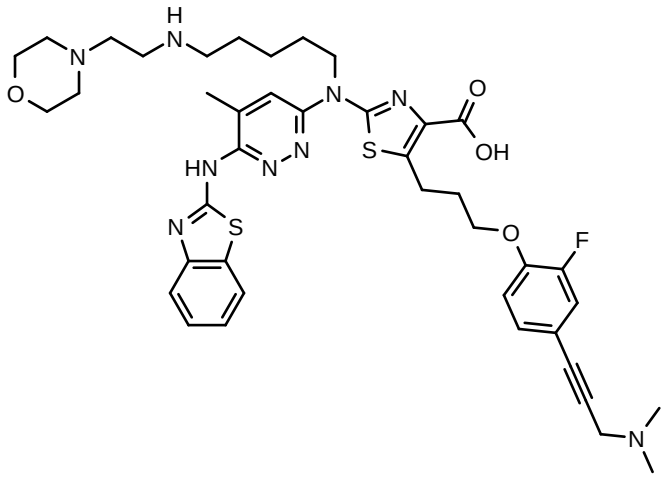
HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{53}H_{74}FN_9O_6S_2Si$: 522,7551, encontrado 522,7542.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[metil(4-piperidil)amino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{41}H_{52}FN_9O_3S_2$: 400,6804, encontrado 400,6803.

<u>Ejemplo 166</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-(2-morfolinoetilamino)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]-[5-(2-morfolinoetilamino)pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5f** y de *2-morfolinoetanamina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

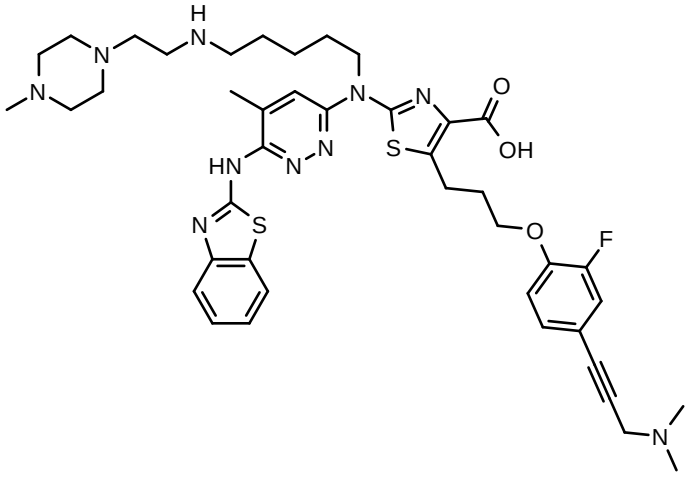
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 2,31 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{48}H_{68}FN_9O_5S_2Si$: 480,7269, encontrado 480,7264.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-(2-morfolinoetilamino)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{41}H_{52}FN_9O_4S_2$: 408,6779, encontrado 408,6769.

<u>Ejemplo 167</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino]pentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5f** y de *2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina* como la amina apropiada,

se obtuvo el producto deseado.

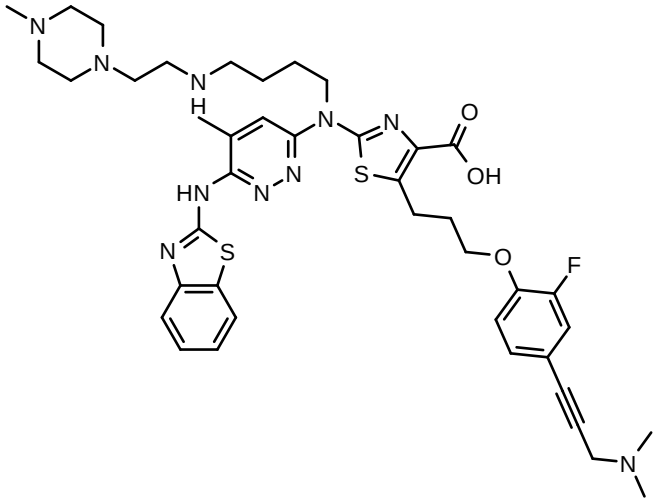
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,50-2,10 (brs, 4H), 2,50-2,10 (brs, 4H), 2,48 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (t, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{49}H_{71}FN_{10}O_4S_2Si$: 487,2422, encontrado 487,2422.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{42}H_{55}FN_{10}O_3S_2$: 415,19366, encontrado 415,1939.

<u>Ejemplo 168</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino]butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino]butil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5d** y de *2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

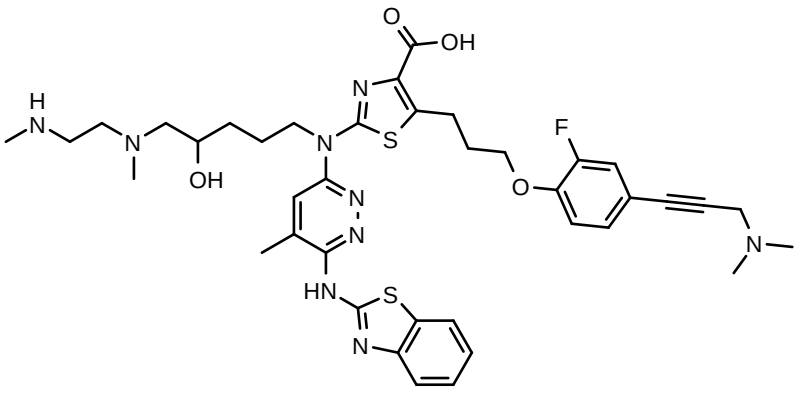
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,50-2,00 (brs, 8H), 7,84 (dm, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (t, 2H), 2,20 (brs, 6H), 2,13 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI** (**m/z):** $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{48}H_{69}FN_{10}O_4S_2Si$: 480,2344, encontrado 480,2340.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino]butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (**m/z):** $[M+2H]^{2+}$ calculated for $C_{41}H_{53}FN_{10}O_3S_2$: 408,1858, encontrado 408,1857.

<u>Ejemplo 169</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-[metil-[2-(metilamino)etil]amino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[[5-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil-metil-amino]-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

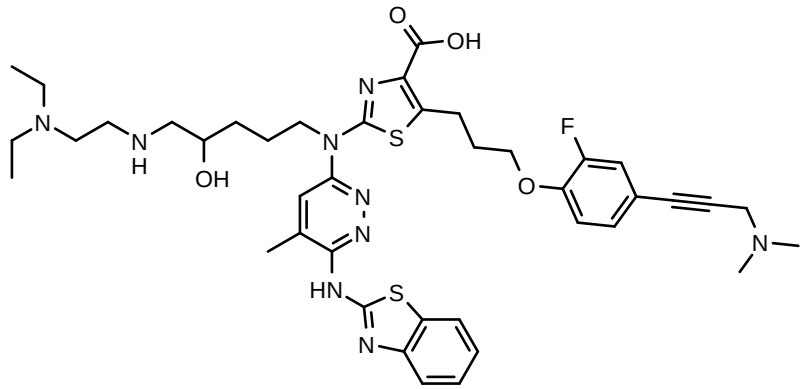
Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato** empezando a partir de la **Preparación 5b** y de *N-metil-N-[2-(metilamino)etil]carbamato de terc-butilo* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-[metil-[2-(metilamino)etil]amino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{39}H_{49}FN_9O_4S_2$: 790,3327, encontrado 790,3317.

<u>Ejemplo 170</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(dietilamino)etilamino]-4-hidroxi-pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-[2-(dietilamino)etilamino]pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

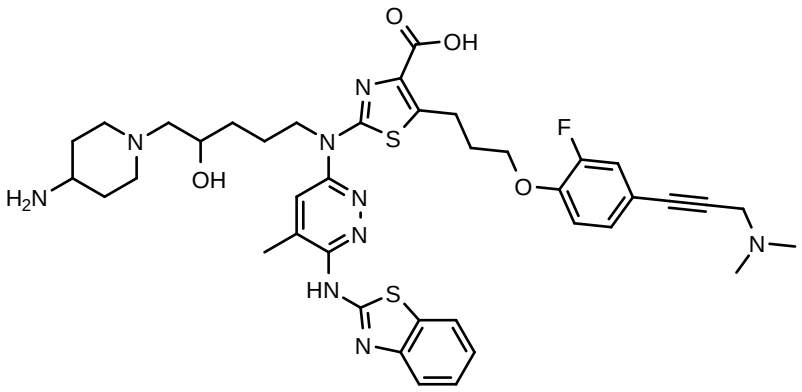
Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato** empezando a partir de la **Preparación 5b** y de *N',N'-dietiletano-1,2-diamina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(dietilamino)etilamino]-4-hidroxi-pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{41}H_{53}FN_9O_4S_2$: 818,3640, encontrado 818,3613.

<u>Ejemplo 171</u>: Ácido 2-[[5-(4-amino-1-piperidil)-4-hidroxi-pentil]-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[[5-[4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-piperidil]-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

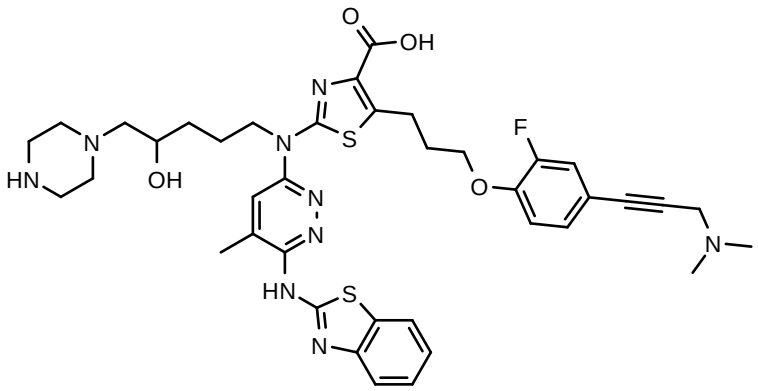
Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato** empezando a partir de la **Preparación 5b** y de *N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[5-(4-amino-1-piperidil)-4-hidroxi-pentil]-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{40}H_{49}FN_9O_4S_2$: 802,3327, encontrado 802,3324.

<u>Ejemplo 172</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-5-piperazin-1-il-pentil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[[5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

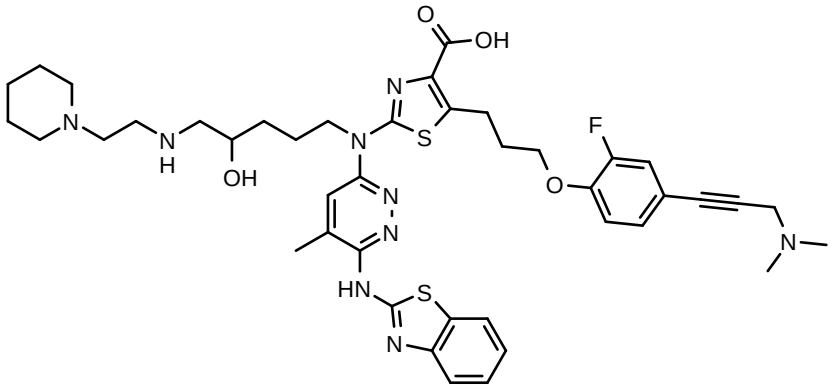
Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato** empezando a partir de la **Preparación 5b** y de *piperazina-1-carboxilato de terc-butilo* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-5-piperazin-1-il-pentil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{39}H_{48}FN_9O_4S_2$: 394,6622, encontrado 394,6614.

<u>Ejemplo 173</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-[2-(1-piperidil)etilamino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi] propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-[2-(1-piperidil)etilamino]pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

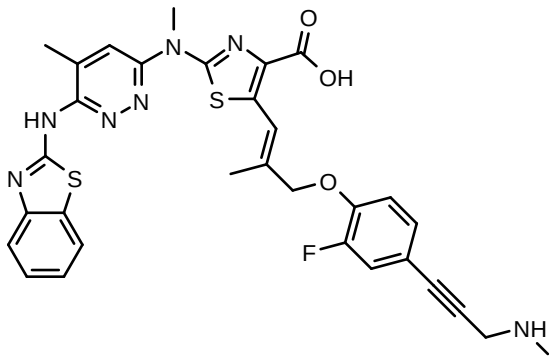
Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato** empezando a partir de la **Preparación 5b** y de *2-(1-piperidil)etanamina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-[2-(1-piperidil)etilamino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{42}H_{54}FN_9O_4S_2$: 415,6857, encontrado 415,6853.

<u>Ejemplo 174</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(1*E*)-3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}-2-metilprop-1-en-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[(1E)-3-[4-(3-{[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino}prop-1-in-1-il)-2-fluorofenoxi]-2-metilprop-1-en-1-il]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5m (641 mg, 1,02 mmoles, 1 eq) en tolueno (18 mL) se añadió el producto de la Preparación 6a (428 mg, 1,53 mmoles, 1,5 eq), trifenilfosfina (402 mg, 1,53 mmoles, 1,5 eq) y diisopropilazodicarboxilato (0,3 mL, 1,53 mmoles, 1,5 eq) y la mezcla se calentó a 120 ºC durante 1 h. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se separó y se secó (separador de fases PTFE) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 24 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 40% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (380 mg, 0,43 mmoles, 42%).

LC/MS ($C_{44}H_{54}FN_7O_6SiS_2$) 888 $[M+H]^+$; RT 1,43 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7, 32 (m, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 4H), 5,86 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,32 - 4,17 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,78 – 3,66 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,06 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,28 (t, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(1E)-3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}-2-metilprop-1-en-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (380 mg, 0,43 mmoles, 1 eq) en acetonitrilo (5 mL) se añadió poli(fluoruro de hidrógeno) piridinio (744 µL, 8,56 mmoles, 20 eq) y la mezcla se calentó a 60 ºC durante 3 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se repartió entre diclorometano e hidróxido de sodio acuoso 2N, la fase acuosa se extrajo con 1:3 isopropanol / diclorometano, y los orgánicos combinados se secaron (separador de fases PTFE) y se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 – 6% en diclorometano rindió el producto deseado como un sólido amarillo (133 mg, 0,2 mmoles, 47%).

LC/MS ($C_{33}H_{32}FN_7O_3S_2$) 658 $[M+H]^+$; RT 2,02 (LCMS-V-C)

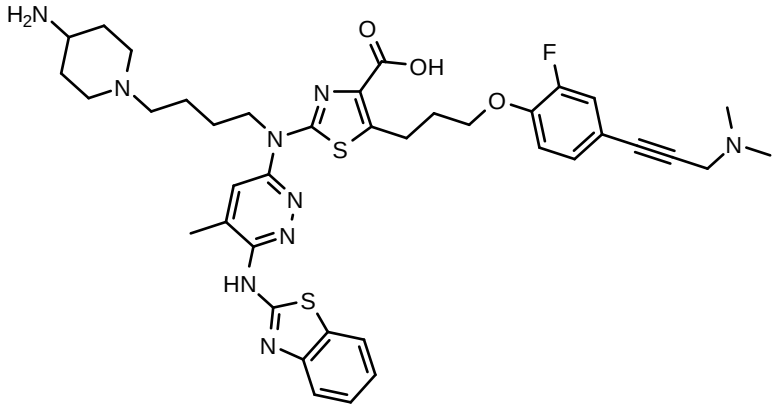
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,48 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,29 (t, 3H).

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(1E)-3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}-2-metilprop-1-en-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (133 mg, 0,2 mmoles, 1 eq) en 1,4-dioxano (6 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (84,9 mg, 2,02 mmoles, 10 eq) y la mezcla se calentó a 110 ºC durante 4 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y la purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 12 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de amoniaco metanólico 7N al 0 – 25% en diclorometano rindió un sólido. El sólido se trituró con acetonitrilo, se filtró, y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un sólido amarillo (4,32 mg, 0,01 mmoles, 3%).

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{31}H_{29}FN_7O_3S_2$: 630,1752, encontrado 630,1781.

<u>Ejemplo 175</u>: Ácido 2-[4-(4-amino-1-piperidil)butil-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[4-[4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-piperidil]butil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando

a partir de la **Preparación 5d** y de *N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

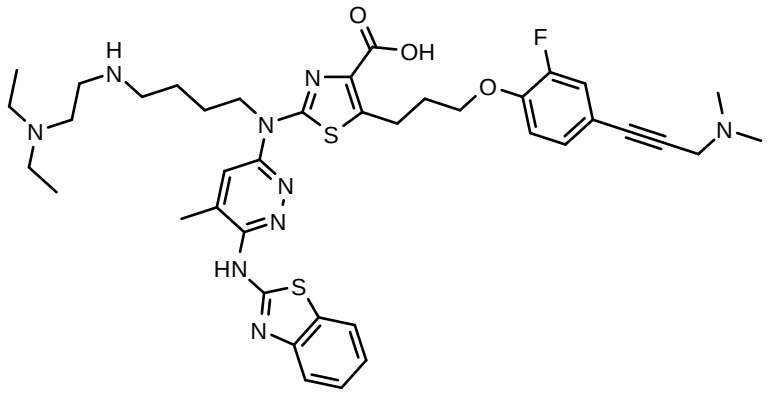
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,65 (q, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,80 (brs, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,54 (brs, 1H), 3,36/3,00 (brs, 4H), 3,29 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,52 (brs, 6H), 2,48 (d, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,94/1,66 (m+m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,94 (m, 2H), -0,07 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{51}H_{71}FN_9O_6S_2Si$: 1016,4716, encontrado 1016,4704.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[4-(4-amino-1-piperidil)butil-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{39}H_{46}FN_9O_3S_2$: 772,3222 encontrado 772,3228.

<u>Ejemplo 176</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-[2-(dietilamino)etilamino]butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[4-[2-(dietilamino)etilamino]butil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando

a partir de la **Preparación 5d** y de *N',N'-dietiletano-1,2-diamina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

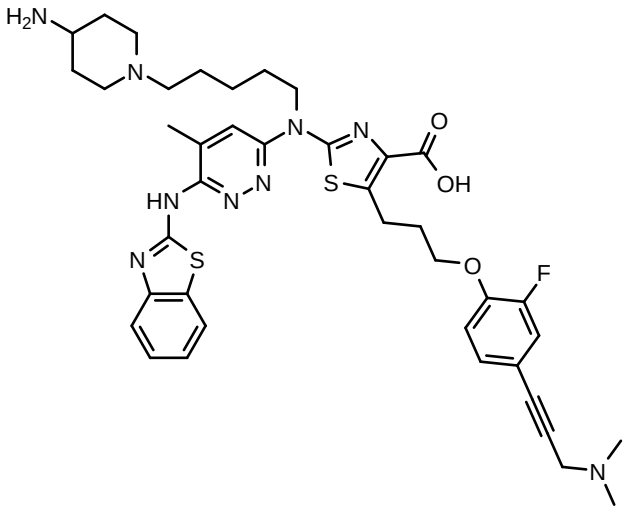
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 (t, 2H), 2,40 (q, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 0,89 (t, 6H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{47}H_{67}FN_9O_4S_2Si$: 932,4505 encontrado 932,4489.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-[2-(dietilamino)etilamino]butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{40}H_{52}FN_9O_3S_2$: 394,6804, encontrado 394,6802.

<u>Ejemplo 177</u>: Ácido 2-[5-(4-amino-1-piperidil)pentil-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[5-[4-(terc-butoxicarbonilamino)-1-piperidil]pentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5f** y de *N-(4-piperidil)carbamato de terc-butilo* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

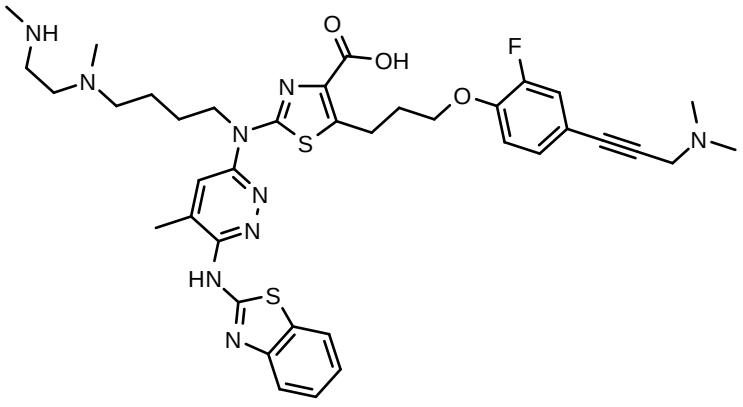
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,91-7,18 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,49/3,31 (m+m, 4H), 3,27 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,89/1,60 (m+m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{52}H_{74}FN_9O_6S_2Si$: 515,7473, encontrado 515,74725.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[5-(4-amino-1-piperidil)pentil-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{40}H_{50}FN_9O_3S_2$: 393,6726, encontrado 393,6723.

<u>Ejemplo 178</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-[metil-[2-(metilamino)etil]amino]butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[4-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil-metil-amino]butil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5d** y de *N-metil-N-[2-(metilamino)etil]carbamato de terc-butilo* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

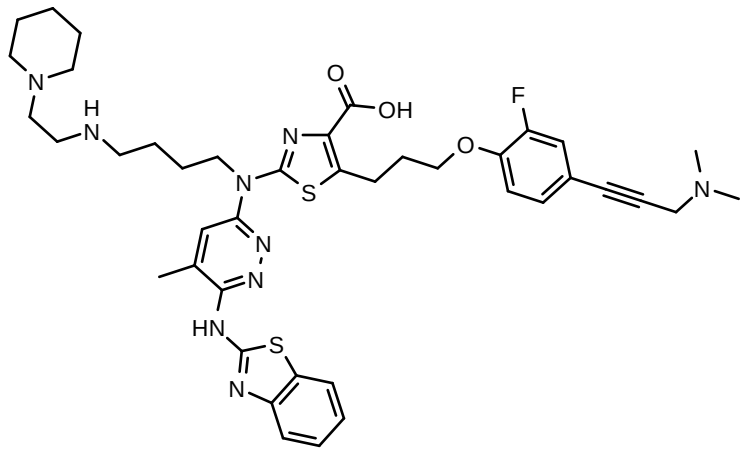
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,19 (brm, 2H), 2,71 (brs, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,31 (brs, 9H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{50}H_{71}FN_9O_6S_2Si$: 1004,4716, encontrado 502,73931.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-[metil-[2-(metilamino)etil]amino]butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{38}H_{48}FN_9O_3S_2$: 380,6647, encontrado 380,6640.

<u>Ejemplo 179</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-[2-(1-piperidil)etilamino]butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]-[4-[2-(1-piperidil)etilamino]butil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5d** y de *2-(1-piperidil)etanamina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

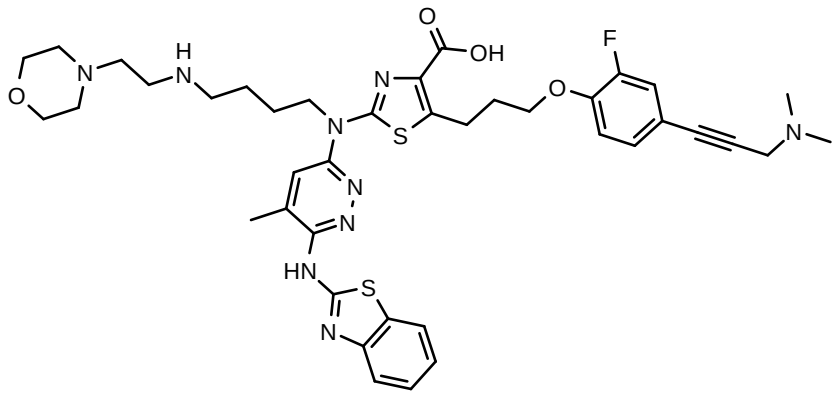
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 (dm, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,63 (brs, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,60 (brm, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (brs, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,43 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), -0,07 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{48}H_{67}FN_9O_4S_2Si$: 944,4505, encontrado 944,44978.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-[2-(1-piperidil)etilamino]butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{41}H_{51}FN_9O_3S_2$: 800,3535, encontrado 800,3540.

<u>Ejemplo 180</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-(2-morfolinoetilamino)butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]-[4-(2-morfolinoetilamino)butil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5d** y de *2-morfolinoetanamina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

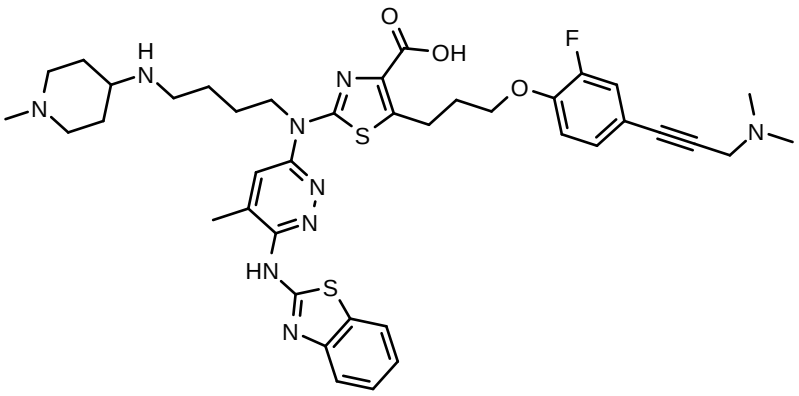
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 (dm, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,28 (dm, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,85 (brs, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,27 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,58 (brm, 2H), 2,51 (brs, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (brm, 4H), 2,13 (m, 2H), 1,84-1,68 (m, 4H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{47}H_{66}FN_9O_5S_2Si$: 473,7186, encontrado 473,7183.

<u>Etapa B</u>: ácido -[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-(2-morfolinoetilamino)butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{40}H_{50}FN_9O_4S_2$: 401,6700, encontrado 401,6697.

<u>Ejemplo 181</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-[(1-metil-4-piperidil)amino]butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-[(1-metil-4-piperidil)amino]butil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5d** y de *1-metilpiperidin-4-amina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

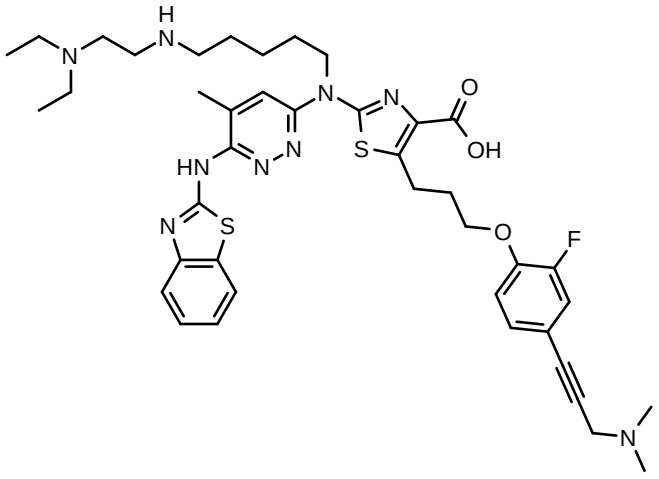
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,65/1,84 (m+m, 4H), 2,56 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,7/1,19 (m+m, 4H), 1,46 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{47}H_{64}FN_9O_4S_2Si$: 465,7211, encontrado 465,7210.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-[(1-metil-4-piperidil)amino]butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{40}H_{48}FN_9O_3S_2$: 393,6726, encontrado 393,6735.

<u>Ejemplo 182</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(dietilamino)etilamino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[5-[2-(dietilamino)etilamino]pentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-

2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5f** y de *N',N'-dietiletano-1,2-diamina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

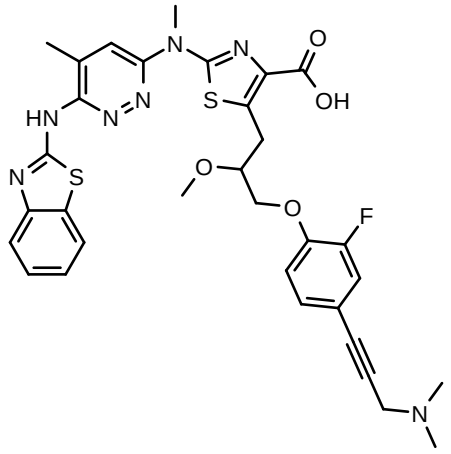
HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{48}H_{70}FN_9O_4S_2Si$: 473,7367, encontrado 473,7360.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(dietilamino)etilamino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{41}H_{53}FN_9O_3S_2$: 802,3691, encontrado 802,3702.

<u>Ejemplo 183</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-(2-metoxi-3-{[tris(propan-2-il)silil]oxi}propil)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto de la Preparación 4a (1,6 g, 3,93 mmoles, 1 eq) y el producto de la Preparación 3zh (1,75 g, 4,06 mmoles, 1,03 eq) se añadieron a una disolución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (180 mg, 0,2 mmoles, 0,05 eq) y Xantphos (228 mg,

0,39 mmoles, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (40 mL). Se añadieron carbonato de cesio (3,84 g, 11,8 mmoles, 3 eq) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,1 mL, 11,8 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 125 ºC durante 24 h. La suspensión se dejó enfriar y la mezcla se filtró a través de celite, los sólidos se lavaron con 1,4-dioxano (30 mL) y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 25% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido amarillo claro (2,49 g, 3,11 mmoles, 79%).

LC/MS ($C_{38}H_{60}N_6O_5Si_2S_2$) 801 $[M+H]^+$; RT 1,74 (LCMS-V-B2)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,58 (dt, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (dd, *J* = 4,8, 2,4 Hz, 2H), 3,78 – 3,72 (m, 2H), 3,60 – 3,49 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,32 – 3,15 (m, 1H), 2,46 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,16 – 1,02 (m, 21H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

<u>Etapa B</u>: 5-(3-hidroxi-2-metoxipropil)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (2,45 g, 3,06 mmoles, 1 eq) en tetrahidrofurano (15 mL), enfriada en hielo-agua, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 10 mL, 9,17 mmoles, 3 eq) y la mezcla se agitó durante 60 min a 0 ºC. La reacción se repartió entre agua (75 mL) y acetato de etilo (150 mL), y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una espuma amarilla/ verde clara (1,83 g, 2,84 mmoles, 93%).

LC/MS ($C_{29}H_{40}N_6O_5SiS_2$) 645 $[M+H]^+$; RT 1,56 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,59 (dt, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 – 3,70 (m, 2H), 3,47 – 3,36 (m, 2H), 2,66 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,43 (t, 3H), 1,03 – 0,90 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

<u>Etapa C</u>: 5-[3-(2-fluoro-4-yodofenoxi)-2-metoxipropil]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa B (750 mg, 1,16 mmoles, 1 eq) en tolueno (15 mL) se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,5 mL, 2,33 mmoles, 2 eq), 2-fluoro-4-yodofenol (500 mg, 2,1 mmoles, 1,81 eq) y trifenilfosfina (610 mg, 2,33 mmoles, 2 eq) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 18 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (100 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 35% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma naranja (1,2 g, 1,04 mmoles, 90%).

LC/MS ($C_{35}H_{42}FIN_6O_5SiS_2$) 865 $[M+H]^+$; RT 1,78 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,60 (d, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 5H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 6,72 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80 – 3,68 (m, 2H), 3,59 – 3,49 (m, 4H), 3,48 – 3,39 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

<u>Etapa D</u>: 5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metoxipropil)-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa C (1,2 g, 1,04 mmoles, 1 eq) en dimetilformamida (15 mL) se añadió yoduro de cobre(I) (19,8 mg, 0,1 mmoles, 0,1 eq), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (73 mg, 0,1 mmoles, 0,1 eq) y dimetil(prop-2-in-1-il)amina (0,25 mL, 2,32 mmoles, 2,23 eq). Se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,55 mL, 3,12 mmoles, 3 eq) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante 90 min. La disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y agua (75 mL), y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash (50 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 100% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como una goma marrón (460 mg, 0,56 mmoles, 54%).

LC/MS ($C_{40}H_{50}FN_7O_5SiS_2$) 820 $[M+H]^+$; RT 1,52 (LCMS-V-B1)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 6,88 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80 – 3,68 (m, 2H), 3,61 – 3,49 (m, 4H), 3,49 – 3,37 (m, 3H), 2,47 (t, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,34 (s, 6H), 1,43 (t, 3H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), -0,07 (d, *J* = 0,7 Hz, 9H).

<u>Etapa E</u>: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa D (460 mg, 0,56 mmoles, 1 eq) en diclorometano (4 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,1 mL, 14 mmoles, 25 eq) y la mezcla se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (150 mL) y la mezcla se lavó sucesivamente con carbonato de potasio acuoso al 10% (75 mL), agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró *in vacuo*. La trituración con dietil éter (10 mL) proporcionó un sólido que se recogió por filtración, se lavó con dietil éter (2 x 10 mL) y se secó en vacío para rendir el producto deseado como un polvo verde (250 mg, 0,33 mmoles, 58%).

LC/MS ($C_{34}H_{36}FN_7O_4S_2$) 690 $[M+H]^+$; RT 1,23 (LCMS-V-B1)

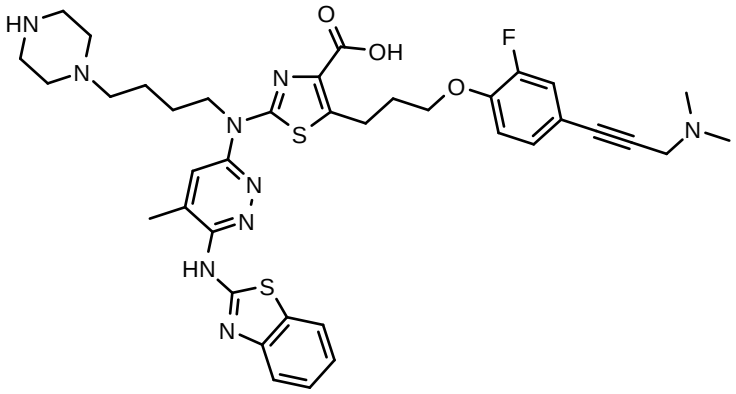
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,83 – 7,69 (m, 2H), 7,62 – 7,53 (m, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 6,94 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,28 – 4,06 (m, 2H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,95 – 3,82 (m, 3H), 3,72 – 3,64 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57 – 3,52 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,41 (s, 6H), 1,49 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

<u>Etapa F</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metoxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa E (240 mg, 0,31 mmoles, 1 eq) en una mezcla 1:2 de 1,4-dioxano (6 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (131 mg, 3,13 mmoles, 10 eq) y la suspensión se calentó a 60 ^oC durante 1 h. Se dejó que la reacción se enfriara y se filtró a través de celite y los sólidos se lavaron con agua (4 mL). El filtrado se acidificó con ácido acético hasta pH 6 para proporcionar una suspensión y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (20 mL) y se secaron en vacío para rendir el producto deseado como un sólido verde (110 mg, 0,17 mmoles, 53%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]+ calcd para $C_{32}H_{33}FN_7O_4S_2$: 662,2014, encontrado 662,2052.

<u>Ejemplo 184</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-piperazin-1-ilbutil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)butil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5d** y de *piperazina-1-carboxilato de terc-butilo* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

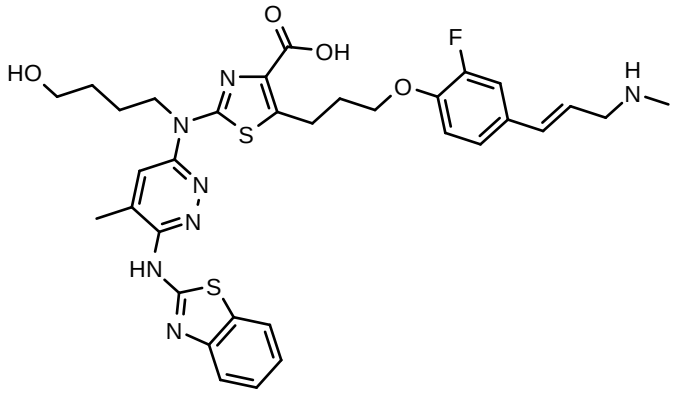
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{50}H_{69}FN_9O_6S_2Si$: 1002,4560, encontrado 1002,4544.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-piperazin-1-ilbutil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{38}H_{46}FN_9O_3S_2$: 379,6569, encontrado 379,6565.

<u>Ejemplo 185</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[(*E*)-3-(metilamino)prop-1-enil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: N-metil-N-[(E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil]carbamato de terc-butilo

La mezcla de 1,50 g de *N-metil-N-prop-2-inil-carbamato de terc-butilo* (8,86 mmoles, 1 eq.), 1,70 g de *4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano* (13,30 mmoles, 1,5 eq.), 90 mg de *N,N-dietiletanamina* (0,89 mmoles, 0,1 eq.) y 229 mg de *cloridobis(η^5-ciclopentadienil)hidridocirconio* (reactivo de Schwartz) (0,89 mmoles, 0,1 eq.) se agitó a 65 °C durante toda la noche. Después de añadir a la reacción EtOAc y NH_4Cl cc., la capa orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ cc., NaCl cc., se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, después se concentró en *Celite*. Se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 1.347 mg (51%) del producto deseado como un aceite espeso incoloro.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,38 (dt, 1H), 5,35 (dt, 1H), 3,84 (dd, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,21 (s, 12H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 155,3, 148,9, 119,1, 83,4, 79,1, 52,2, 34,5, 28,5, 25,1; **HRMS-EI (m/z):** $[M-{}^tBu+H]^+$ calcd para $C_{11}H_{20}BNO_4$: 241,1480, encontrado 241,1597.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[(E)-3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-enil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Se mezclaron 1,00 g de la **Preparación 3c**, *Etapa B* (1,61 mmoles, 1 eq.), 716 mg del producto de la *Etapa A* (2,41 mmoles, 1,5 eq.), 93 mg de $Pd(PPh_3)_4$ (0,08 mmoles, 0,05 eq.) y 666 mg de K_2CO_3 (4,82 mmoles, 3 eq.) en 15 mL de *1,2-dimetoxietano* y 1,9 mL de agua en un recipiente MW y se irradió a 110 °C durante 1 h. Se observó la conversión completa. Se añadieron EtOAc y agua, la capa orgánica se separó y se lavó con NaCl cc., se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, después se concentró en *Celite*. Se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 708 mg (66%) del producto deseado como

un aceite espeso incoloro.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,46 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,39 (brd, 1H), 6,13 (dt, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,90 (brd, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164,8, 163,0, 155,3, 152,5, 146,3, 137,0, 136,1, 130,7, 130,5, 125,3, 123,4, 115,7, 113,8, 79,1, 68,4, 62,7, 51,6, 50,5, 44,5, 34,1, 30,9, 30,2, 28,6, 26,3, 25,7, 23,4, 18,4, -4,8; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{53}FN_3O_6SSi$: 666,3403, encontrado 666,3409.

<u>Etapa C</u>: 5-[3-[4-[(E)-3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-enil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 138 mg del producto de la *Etapa B* (0,21 mmoles, 1 eq.) y de 101 mg de la **Preparación 4a** (0,25 mmoles, 1,2 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 102 mg (48%) del producto deseado.

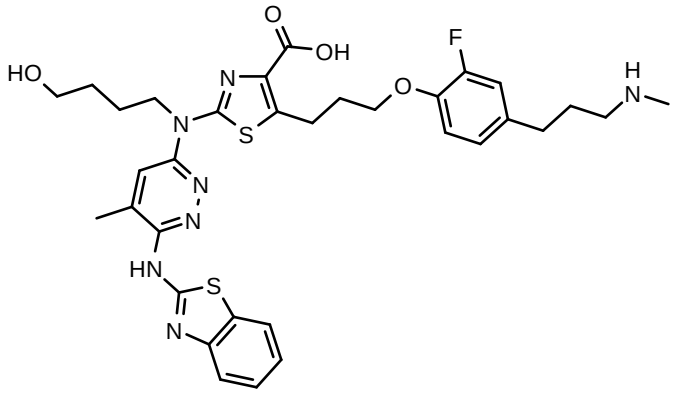
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 (dm, 1H), 7,62 (brs, 1H), 7,46 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,33 (ddd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (dm, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,10 (dt, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,45 (d, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 0,81 (s, 3H), -0,01 (s, 6H), -0,09 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{51}H_{75}FN_7O_7S_2Si_2$: 1036,4686, encontrado 1036,4706.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[(E)-3-(metilamino)prop-1-enil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado en la relación isomérica de aprox. 82% *E* y 18% *Z* (basado en RMN).

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{37}FN_7O_4S_2$: 678,2327, encontrado 678,2326.

<u>Ejemplo 186</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)propil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Una botella de presión de 20 mL secada en horno equipada con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* se cargó con 400 mg del **Ejemplo 185**, *Etapa B* (0,60 mmoles, 1 eq.), 64 mg de Pd/C al 10% en peso (0,06 mmoles, 0,1 eq.) en 6 mL de *metanol*, y después se puso bajo una atmósfera de nitrógeno usando el sistema de hidrogenación. Después, se llenó con 4 bar de gas H_2 y se agitó a rt durante 3 h. Se observó la conversión completa, se añadió *Celite* a las mezclas de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 381 mg (95%) del producto deseado como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,57 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,17 (q, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,75 (brs, 3H), 2,47 (t, 2H), 1,98 (quin, 2H), 1,72 (br, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38/1,33 (brs+brs, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164,6, 163,1, 155,2, 152,0, 144,7, 136,5, 135,3, 124,6, 116,2, 115,3, 79,0, 68,1, 62,7, 51,7, 47,9, 44,4, 34,1, 31,7, 30,9, 30,1, 29,3, 28,6, 26,3, 25,7, 23,4, 18,5, -4,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{55}FN_3O_6SSi$: 668,3559, encontrado 668,3544.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 375 mg del producto

de la *Etapa A* (0,56 mmoles, 1 eq.) y de 274 mg de la **Preparación 4a** (0,67 mmoles, 1,2 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 479 mg (82%) del producto deseado.

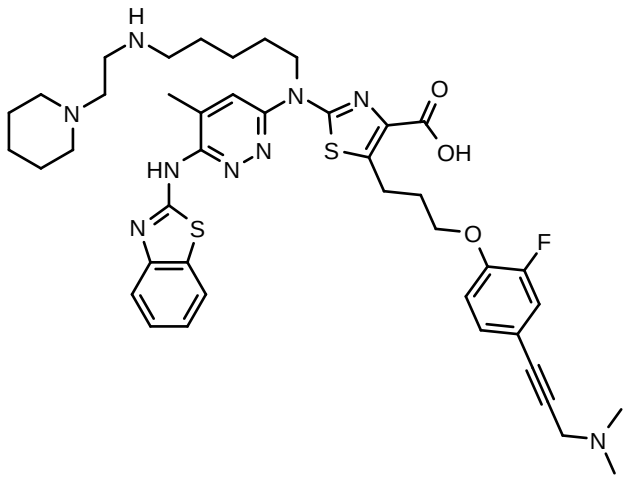
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,80 (dm, 1H), 7,65/7,61 (s/s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,24 (td, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,93 (dm, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,80/3,79 (s/s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,63/3,47 (t, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,47 (t, 2H), 2,46/2,45 (s/s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,35 (br., 9H), 0,92 (m, 2H), 0,85/0,81 (s/s, 9H), -0,01/-0,03 (s, 6H), -0,09/-0,1 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 155,4/155,3, 127,1, 124,6, 123,4, 123,1, 117,8, 116,2, 116,1, 111,9, 78,7, 73,1, 68,9, 66,8, 62,6/61, 51,8, 48,0, 46,9, 34,2, 31,8, 31,2, 29,8, 29,2, 28,5, 26,3/26,2, 23,9, 23,2, 17,9, 17,7, -1,0, -2,7/-4,9; **HRMS-ESI (m/z): [**M+H]$^+$ calcd para $C_{51}H_{77}FN_7O_7S_2Si_2$: 1038,4843, encontrado 1038,4837.

<u>Etapa C</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)propil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa B*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]$^+$ calcd para $C_{33}H_{39}FN_7O_4S_2$: 680,2483, encontrado 680,2469.

<u>Ejemplo 187</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(1-piperidil)etilamino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]-[5-[2-(1-piperidil)etilamino]pentil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5f** y de *2-(1-piperidil)etanamina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

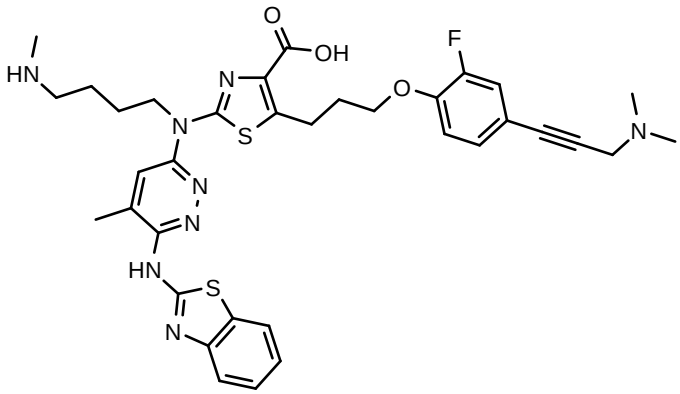
HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{49}H_{70}FN_9O_4S_2Si$: 479,7367, encontrado 479,7353.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(1-piperidil)etilamino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{42}H_{53}FN_9O_3S_2$: 814,3691, encontrado 814,3670.

<u>Ejemplo 188</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-(metilamino)butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-(metilamino)butil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5d** y de *metanamina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto

deseado.

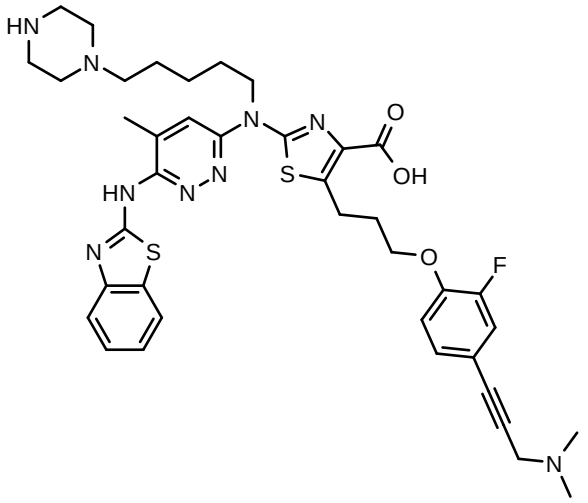
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (dd, 1 H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{42}H_{56}FN_8O_4S_2Si$: 847,3614, encontrado 847,3594.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-(metilamino)butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{35}H_{41}FN_8O_3S_2$: 352,1358, encontrado 352,1361.

<u>Ejemplo 189</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(5-piperazin-1-ilpentil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)pentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando

a partir de la **Preparación 5f** y de *piperazina-1-carboxilato de terc-butilo* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

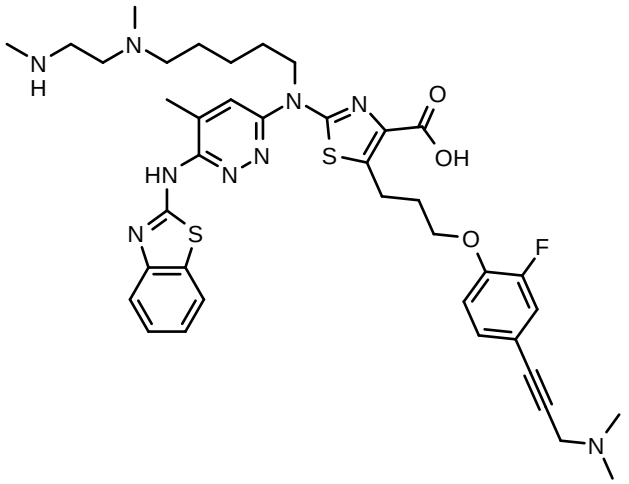
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{51}H_{71}FN_9O_6S_2Si$: 1016,4716, encontrado 1016,4710.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(5-piperazin-1-ilpentil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{39}H_{48}FN_9O_3S_2$: 386,6647, encontrado 386,6642.

<u>Ejemplo 190</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[metil-[2-(metilamino)etil]amino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[5-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etil-metil-amino]pentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5f** y de *N-metil-N-[2-(metilamino)etil]carbamato de terc-butilo* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,43 (td, 1H),

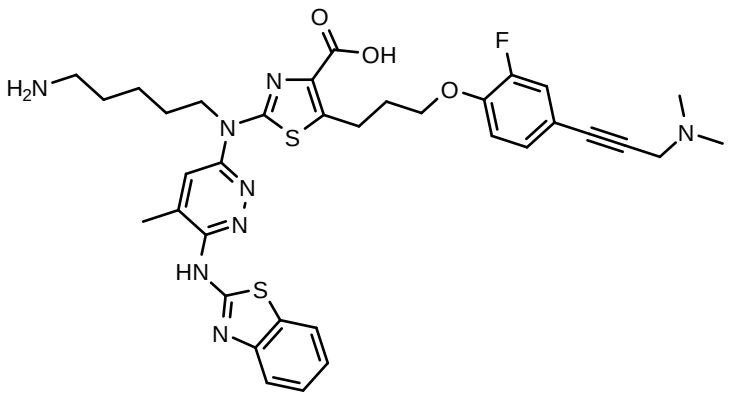
7,3 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,16 (br., 2H), 2,73 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (br., 2H), 2,28 (brt., 2H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,0, 127,2, 123,4, 123,2, 119,2, 117,6, 115,5, 112,0, 72,9, 68,4, 66,7, 57,4, 55,2, 51,9, 48,1, 46,8, 46,4, 44,2, 42,6, 34,5, 31,0, 28,5, 27,0, 26,8, 24,1, 23,1, 17,8, 17,8, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{51}H_{73}FN_9O_6S_2Si$: 1018,4873, encontrado 1018,4869.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[metil-[2-(metilamino)etil]amino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{39}H_{50}FN_9O_3S_2$: 387,6726, encontrado 387,6731.

<u>Ejemplo 191</u>: Ácido 2-[5-aminopentil-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[5-(terc-butoxicarbonilamino)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 250 mg de la **Preparación 1c** (0,51 mmoles, 1 eq.) y de 207 mg de *N-(5-hidroxipentil)carbamato de terc-butilo* (1,02 mmoles, 2 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 189 mg (55%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,29 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,75 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,49 (br.s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,90 (q, 2H), 2,08 (qv, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,28-1,20 (m, 2H); **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{50}FN_4O_7S$: 677,3, encontrado 677,4.

<u>Etapa B</u>: 2-[5-(terc-butoxicarbonilamino)pentilamino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 182 mg del producto de la *Etapa A* (0,27 mmoles, 1 eq.) como la amina protegida con Boc apropiada, se obtuvieron 106 mg (68%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,56 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,16-3,09 (m, 4H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H); **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{29}H_{42}FN_4O_5S$: 577,3, encontrado 577,4.

<u>Etapa C</u>: 2-[5-(terc-butoxicarbonilamino)pentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 102 mg del producto de la *Etapa B* (0,18 mmoles, 1 eq.) y de 90 mg de la **Preparación 4a** (0,22 mmoles, 1,25 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 102 mg (61%) del producto deseado.

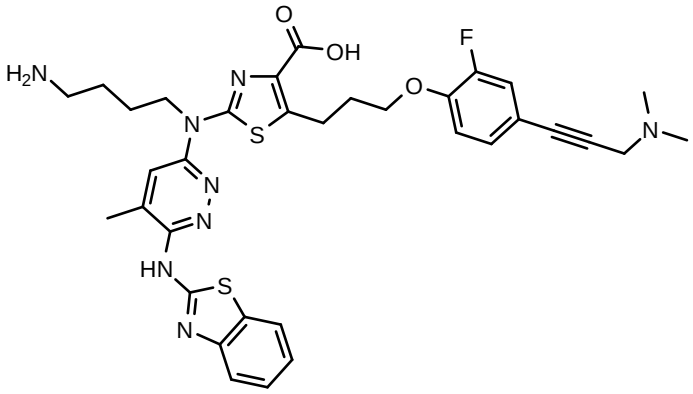
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,34 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,92 (q, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,35 (s, 18H), 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{47}H_{64}FN_8O_6S_2Si$: 947,4138, encontrado 947,4133.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[5-aminopentil-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{35}H_{41}FN_8O_3S_2$: 352,1364, encontrado 352,1370.

<u>Ejemplo 192</u>: Ácido 2-[4-aminobutil-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[4-(terc-butoxicarbonilamino)butil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de 250 mg de la **Preparación 1c** (0,51 mmoles, 1 eq.) y de 193 mg de *N-(4-hidroxibutil)carbamato de terc-butilo* (1,02 mmoles, 2 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 220 mg (65%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,30 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,80 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,91 (q, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,08 (qv, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,35 (s, 9H); **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{48}FN_4O_7S$: 663,3, encontrado 663,4.

<u>Etapa B</u>: 2-[4-(terc-butoxicarbonilamino)butilamino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 215 mg del producto de la *Etapa A* (0,33 mmoles, 1 eq.) como la amina protegida con Boc apropiada, se obtuvieron 137 mg (75%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,57 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,81 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,17-3,09 (m, 4H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,53-1,37 (m, 4H), 1,36 (s, 9H); **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{28}H_{40}FN_4O_5S$: 563,3, encontrado 563,2.

<u>Etapa C</u>: 2-[4-(terc-butoxicarbonilamino)butil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-

2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 133 mg del producto de la *Etapa B* (0,24 mmoles, 1 eq.) y de 120 mg de la **Preparación 4a** (0,29 mmoles, 1,25 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 220 mg (98%) del producto deseado.

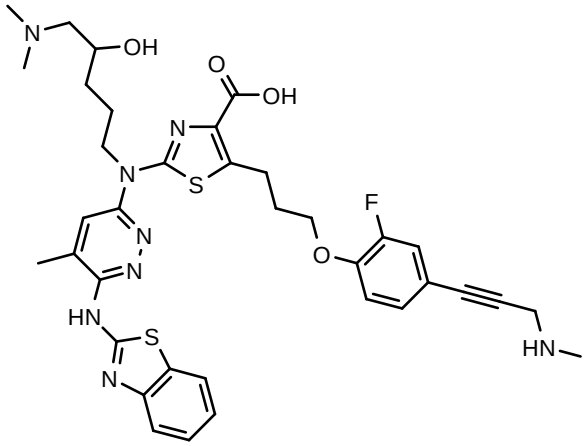
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,82 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,98 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 156,1, 128,9, 127,2, 123,5, 123,2, 119,2, 117,6, 115,5, 112,0, 72,9, 68,4, 66,7, 52,0, 48,1, 46,7, 44,2, 39,8, 31,0, 28,7, 27,2, 24,7, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{46}H_{62}FN_8O_6S_2Si$: 933,3982, encontrado 933,3995.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[4-aminobutil-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{34}H_{39}FN_8O_3S_2$: 345,1280, encontrado 345,1281.

<u>Ejemplo 193</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-(dimetilamino)-4-hidroxi-pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

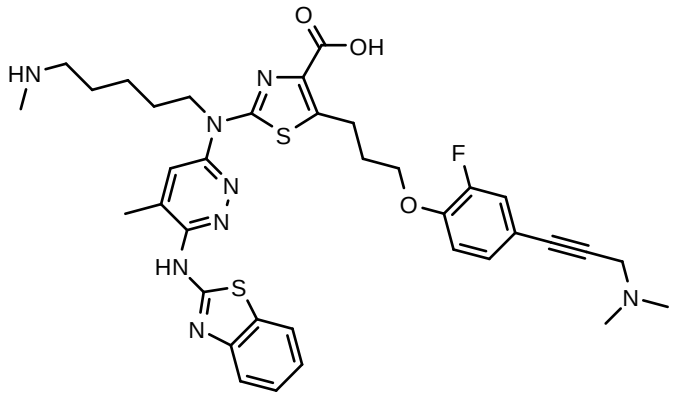


Usando el **Procedimiento General de desprotección de sal cuaternaria** empezando a partir

del **Ejemplo 144**, *Etapa A*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{36}H_{42}FN_8O_4S_2$: 733,2749, encontrado 733,2745.

<u>Ejemplo 194</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-(metilamino)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-(metilamino)pentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

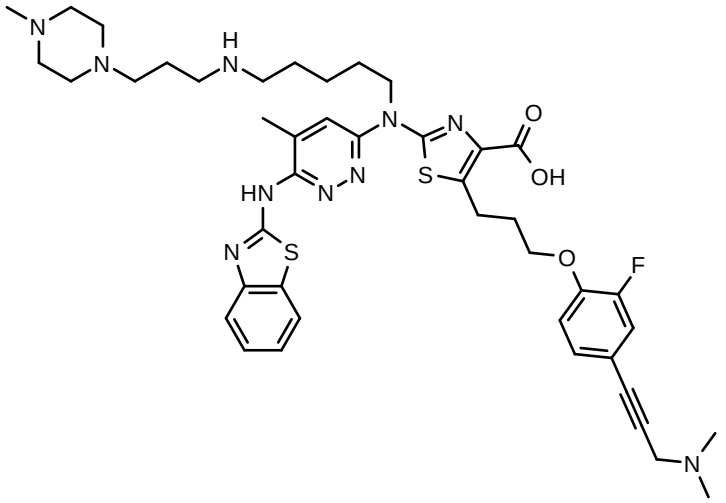
Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5f** y de *metanamina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado después de concentración y transferencia directa a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-(metilamino)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto crudo de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{36}H_{42}FN_8O_3S_2$: 717,2800, encontrado 717,2785.

<u>Ejemplo 195</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino]pentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5f** y de *3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

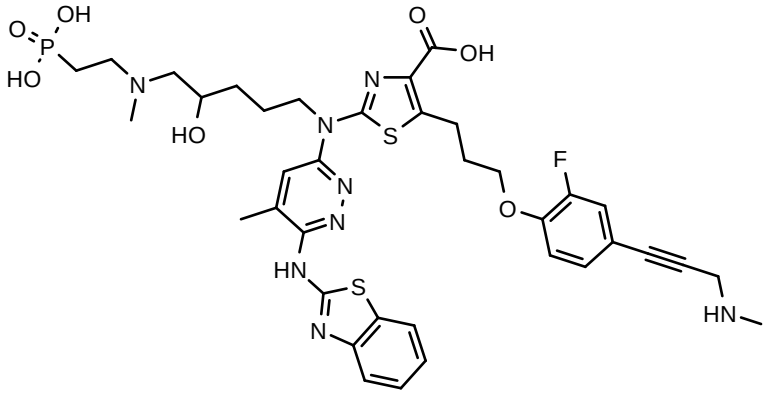
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,36-7,08 (m, 4H), 5,85 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,70-2,00 (m, 26H), 2,45 (s, 3H), 1,80-1,30 (m, 8H), 0,91 (t, 2H), -0,12 (s, 9H); **LC-MS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{50}H_{72}FN_{10}O_4S_2Si$: 987,5, encontrado 987,4.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{43}H_{56}FN_{10}O_3S_2$: 843,3962 encontrado: 843,3943.

<u>Ejemplo 196</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-[metil(2-fosfonoetil)amino]pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



***<u>Etapa A</u>*: 2-dietoxifosforil-N-metil-etanamina**

Se mezclaron 3,28 g de *1-[etoxi(vinil)fosforil]oxietano* (20 mmoles, 1,0 eq.) y 25 mL de *metanamina* (al 33% en peso en EtOH, 200 mmoles, 100 eq.) en un tubo sellado y se agitó a rt durante 20 h. Se observó la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró y se obtuvieron 3,87 g (99%) del producto deseado crudo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,04-3,90 (m, 4H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18-1,95 (brs, 1H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,22 (t, 6H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 60,9, 60,8, 45,03, 45,01, 35,6, 26,1, 24,7, 16,32, 16,26; **GC-TOF (EI) (m/z):** $[M]^+$ calcd para $C_7H_{18}NO_3P$: 195,1024, encontrado 195,1009.

***<u>Etapa B</u>*: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-[2-dietoxifosforiletil(metil)amino]pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato** empezando a partir de la **Preparación 5a** y del producto de la Etapa *A* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

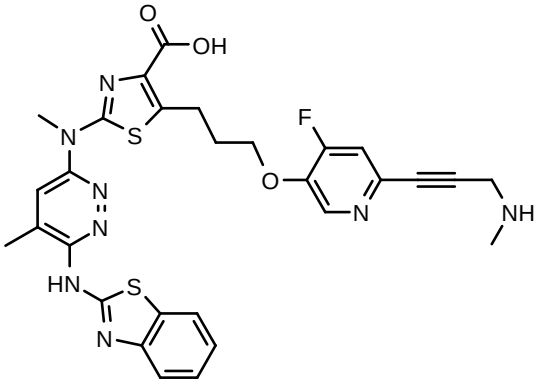
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{69}H_{95}FN_8O_{10}PS_2Si_2$: 1365,5867, encontrado 1365,5916.

***<u>Etapa C</u>*: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-[metil(2-fosfonoetil)amino]pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico**

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e hidrólisis de derivados del ácido fosfónico** empezando a partir del producto de la *Etapa B*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{37}H_{45}FN_8O_7PS_2$: 827,2569, encontrado 827,2561.

Ejemplo 197: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-({4-fluoro-6-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]piridin-3-il}oxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



***Etapa A*: 2-cloro-4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**

A una disolución de 2-cloro-4-fluoropiridina (2,5 g; 19,01 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadieron sucesivamente bis(pinacolato)diboro (2,41 g; 9,50 mmoles; 0,5 eq.), 4,4′-di-terc-butil-2,2′-dipiridilo (51,0 mg; 0,190 mmoles; 0,01 eq.), y dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (63,0 mg; 0,095 mmoles; 0,005 eq.). La mezcla de reacción se purgó con Argón y se agitó a 80 °C durante 16 h y después se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para rendir el compuesto deseado (3,64 g; 74%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (s, 12H), 7,58 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 9,2 Hz).

***Etapa B*: 6-cloro-4-fluoro-piridin-3-ol**

A una disolución del producto de la *Etapa A* (2,00 g; 7,77 mmoles) en tetrahidrofurano (16 mL) se añadieron sucesivamente a 0 °C, hidróxido de sodio (311 mg; 7,77 mmoles; 1,0 eq.) y una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 33% (2,38 mL; 23,3 mmoles; 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se acidificó con una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 1N hasta pH = 1. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El residuo

resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para rendir el compuesto deseado (640 mg; 56%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ ppm 7,53 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 10,76 (s, 1H).

<u>Etapa C</u>: N-[3-(4-fluoro-5-hidroxi-2-piridil)prop-2-inil]-N-metil-carbamato de terc-butilo

A una disolución del producto de la *Etapa B* (300 mg; 2,03 mmoles) en acetonitrilo (12 mL) se añadieron sucesivamente *N*-metil-*N*-prop-2-inil-carbamato de terc-butilo (688 mg; 4,07 mmoles; 2,0 eq.), carbonato de cesio (1,66 g; 5,08 mmoles; 2,5 eq.), Xphos (145,4 mg; 0,305 mmoles; 0,15 eq.), y cloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II) (29,43 mg; 0,102 mmoles; 0,05 eq.). La mezcla de reacción se purgó con argón y se agitó durante 16 h a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se acidificó con una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 1N hasta pH = 1. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo como eluyente para rendir el compuesto deseado (257 mg; 45%).

^{1}H RMN (DMSO): 1,41 (s, 9H), 2,86 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 7,45 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 10,87 (s, 1H); 13C RMN (DMSO): 28,01, 33,45, 37,80, 79,41, 82,10, 82,13, 83,56, 115,42, 115,53, 115,58, 133,79, 133,87, 140,96, 141,00, 142,56, 142,65, 154,13, 154,47, 156,69; **LC/MS** [M-tBu]+: 225,02.

<u>Etapa D</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[[6-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-4-fluoro-3-piridil]oxi]propil]tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de la **Preparación 5g** y del producto de la *Etapa C* como el fenol apropiado, se obtuvo el compuesto deseado.

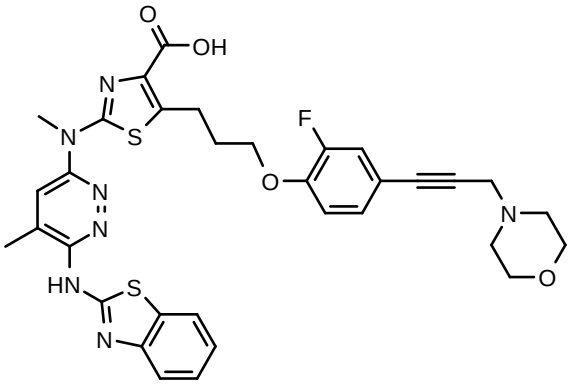
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,46 (d, 1H), 7,91 (br., 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,53 (br., 1H), 7,38 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,24 (br., 2H), 3,76 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,85 (br., 3H), 2,46 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,29 (t, 3H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 138,8, 126,6, 122,6, 122,3, 118,4, 115,7, 69,3, 60,7, 38,4, 35,3, 33,9, 31,0, 28,4, 23,1, 17,8, 14,6; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{36}H_{40}FN_8O_5S_2$: 747,2541, encontrado 747,2526.

<u>Etapa E</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-({4-fluoro-6-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]piridin-3-il}oxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir de la *Etapa D* como el éster etílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,44 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (tm, 1H), 7,21 (tm, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (quin, 2H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164,1, 156,8, 156,7, 151,9, 151,9, 145,5, 143,8, 140,2, 138,8, 137,0, 136,0, 133,1, 130,3, 126,6, 122,6, 122,4, 118,4, 116,8, 115,4, 88,2, 82,4, 69,4, 40,0, 35,3, 35,3, 30,9, 23,1, 17,7; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{29}H_{28}FN_8O_3S_2$: 619,1704, encontrado 619,1698.

<u>Ejemplo 198</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-morfolinoprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[2-fluoro-4-(3-morfolinoprop-1-inil)fenoxi]propil]-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de la **Preparación 5g** y de la **Preparación 6e** como el fenol apropiado, se obtuvo el producto deseado.

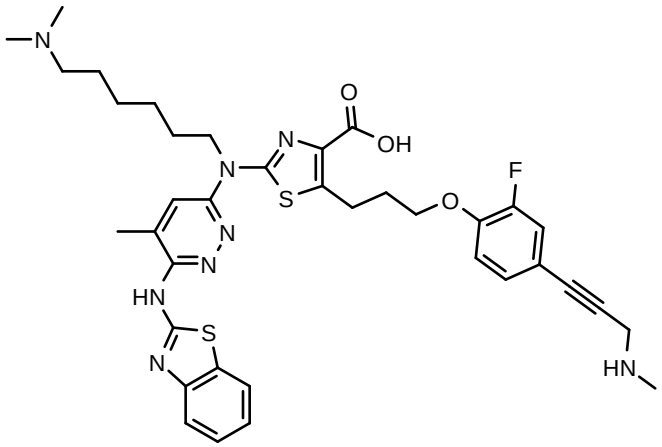
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (brd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (dm, 1H), 7,42 (tm, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,25 (tm, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,58 (t, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,48 (br, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (quin, 2H), 1,29 (t, 3H), 0,82 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,6, 157,4, 156,7, 155,1, 151,7, 151,6, 147,3, 141,0, 137,6, 137,0, 135,2, 129,0, 127,2, 125,6, 123,5, 123,2, 119,2, 117,6, 115,4, 115,2, 111,9, 85,0, 84,3, 72,8, 68,4, 66,7, 66,5, 60,6, 52,2, 47,4, 35,3, 31,1, 23,3, 17,8, 17,8, 14,6, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{41}H_{51}FN_7O_5S_2Si$: 832,3141, encontrado 832,3146.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-morfolinoprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster etílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{33}FN_7O_4S_2$: 674,2014, encontrado 674,2006.

<u>Ejemplo 199</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[6-(dimetilamino)hexil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[6-(dimetilamino)hexil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de la **Preparación 1b** y de *6-(dimetilamino)hexan-1-ol*, se obtuvieron 1,51 g (cuant., contenía aprox. 40% n/n DIAD-2H) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,30 (dd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,13 (t, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,70-1,20 (m, 8H), 1,61 (m, 2H), 1,50/1,41 (s, 18H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{36}H_{54}FN_4O_7S$: 705,3697, encontrado 705,3699.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[6-(dimetilamino)hexilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del

producto de la *Etapa A*, se produjeron 650 mg (50%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,56 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (br., 3H), 2,17 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,00 (quint., 2H), 1,50 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 2H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 60,6, 51,7, 45,6, 44,5, 38,6, 33,9, 30,6, 29,1, 28,5, 27,4, 27,0, 26,8, 23,3; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{31}H_{46}FN_4O_5S$: 605,3173, encontrado 605,3160.

<u>Etapa C</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[6-(dimetilamino)hexil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a**, se produjeron 1,06 g (98%) del producto deseado.

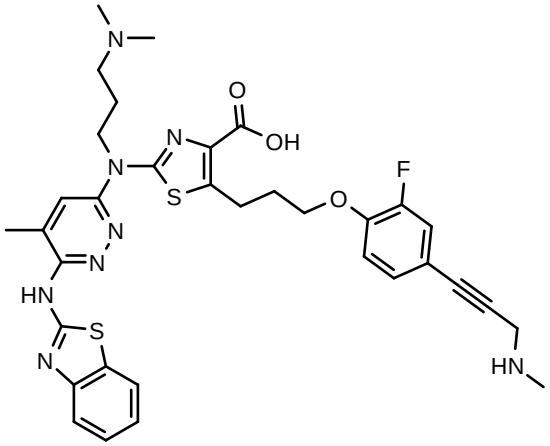
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,62-1,32 (m, 8H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,2, 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,2, 117,6, 115,5, 112,0, 79,5, 72,8, 68,4, 66,7, 59,5, 51,9, 46,8, 45,6, 38,6, 33,8, 31,0, 28,5, 23,1, 17,8, 17,7, -0,96; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{49}H_{68}FN_8O_6S_2Si$: 975,4457, encontrado 975,4437.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[6-(dimetilamino)hexil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{37}H_{44}FN_8O_3S_2$: 731,2962, encontrado 731,2968.

<u>Ejemplo 200</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[3-(dimetilamino)propil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[3-(dimetilamino)propil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de la **Preparación 1b** y de *3-(dimetilamino)propan-1-ol*, se produjeron 1,40 g (cuant., la muestra contenía aprox. 35% n/n DIAD-2H) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,30 (dd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,51/1,41 (s, 18H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{48}FN_4O_7S$: 663,3228, encontrado 663,3218.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-(dimetilamino)propilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se produjeron 0,95 g (80%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,57 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (q, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,86 (br., 3H), 2,24 (t, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,00 (quint., 2H), 1,63 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68, 57,0, 51,7, 45,6, 42,8, 38,6, 33,8, 30,6, 28,5, 27,0, 23,3; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{28}H_{40}FN_4O_5S$: 563,2703, encontrado 563,2694.

<u>Etapa C</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-(dimetilamino)propil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la

Etapa B y de la **Preparación 4a**, se produjeron 0,79 g (51%) del producto deseado.

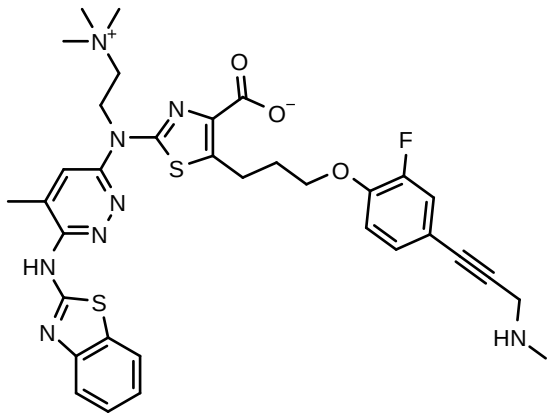
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,31 (brd., 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,15 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,6, 115,4, 111,9, 72,8, 68,4, 66,7, 56,4, 51,9, 45,7, 45,5, 38,5, 33,8, 31,0, 28,5, 25,0, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{46}H_{62}FN_8O_6S_2Si$: 933,3987, encontrado 933,3990.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[3-(dimetilamino)propil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{34}H_{39}FN_8O_3S_2$: 345,1280, encontrado 345,1265.

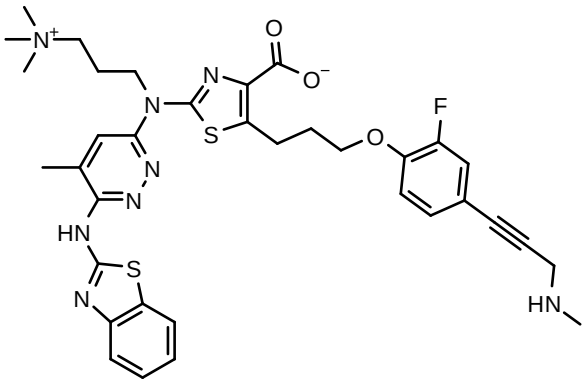
<u>Ejemplo 201</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[2-(trimetilamonio)etil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



Usando el **Procedimiento General de Alquilación, Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del **Ejemplo 207**, *Etapa C*, y de *yodometano*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{34}H_{39}FN_8O_3S_2$: 345,1280, encontrado 345,1279.

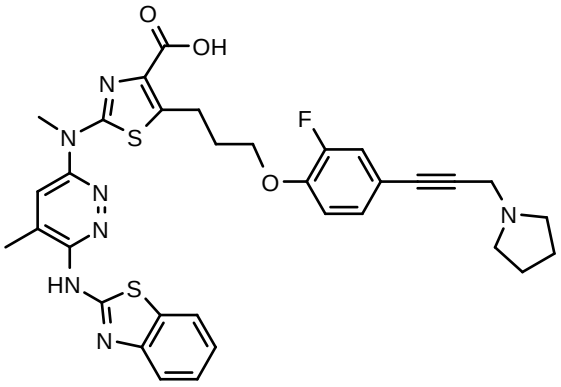
<u>Ejemplo 202</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[3-(trimetilamonio)propil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



Usando el **Procedimiento General de Alquilación, Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del **Ejemplo 200**, *Etapa C*, y de *yodometano*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{35}H_{41}FN_8O_3S_2$: 352,1358, encontrado 352,1365.

<u>Ejemplo 203</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de la **Preparación 5g** y de la **Preparación 6c** como el fenol apropiado, se obtuvo el producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,66 (q, 1H), 7,46 (dm, 1H), 7,43 (m,

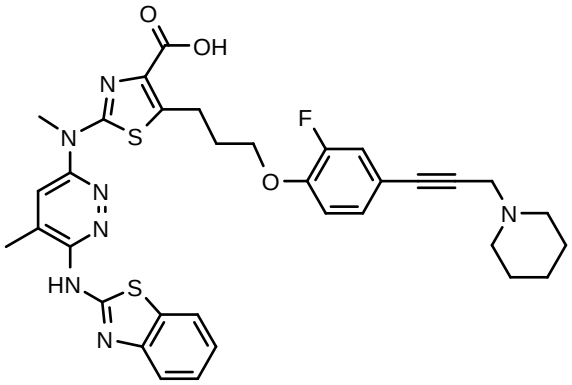
1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,64 (brm, 4H), 2,45 (d, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,29 (t, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{41}H_{51}FN_7O_4S_2Si$: 816,3192, encontrado 816,3189.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster etílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{33}FN_7O_3S_2$: 658,2065, encontrado 658,2060.

<u>Ejemplo 204</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[2-fluoro-4-[3-(1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil]-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de la **Preparación 5g** y de la **Preparación 6d** como el fenol apropiado, se obtuvo el producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,64 (q, 1H), 7,45 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (dm, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,44 (d, 3H), 2,42 (brm, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,12 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{42}H_{53}FN_7O_4S_2Si$: 830,3348, encontrado 830,3347.

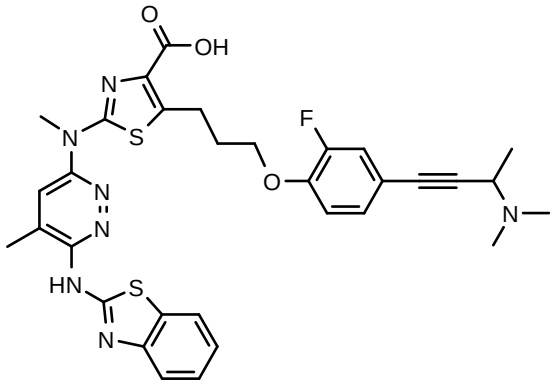
<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-

[2-fluoro-4-[3-(1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster etílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{35}FN_7O_3S_2$: 672,2221, encontrado 672,2217.

<u>Ejemplo 205</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)but-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)but-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

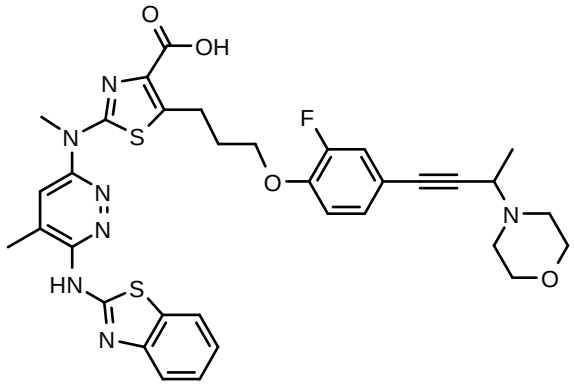
Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de la **Preparación 5g** y de la **Preparación 6f** como el fenol apropiado, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)but-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster etílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{32}H_{33}FN_7O_3S_2$: 646,2065, encontrado 646,2057.

<u>Ejemplo 206</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-((3*R* o 3*S*)-morfolinobut-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico (enantiómero 2)



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[2-fluoro-4-((3R o 3S)-morfolinobut-1-inil)fenoxi]propil]-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero 2)

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de la **Preparación 5g** y de la **Preparación 6h** como el fenol apropiado, se obtuvo el producto deseado.

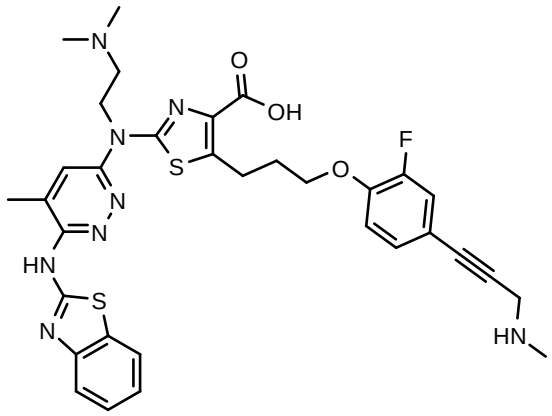
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,66 (q, 1H), 3,59 (br., 4H), 3,27 (t, 2H), 2,57/2,43 (m+m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,13 (quint., 2H), 1,30 (t, 3H), 1,28 (d, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,0, 127,2, 123,4, 123,2, 119,2, 117,6, 115,5, 111,9, 88,1, 84,2, 72,8, 68,4, 66,7, 66,7, 60,7, 52,1, 49,5, 35,3, 31,1, 23,2, 19,3, 17,8, 17,8, 14,6, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{42}H_{53}FN_7O_5S_2Si$: 846,3297, encontrado 846,3283.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-((3R o 3S)-morfolinobut-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico (enantiómero 2)

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster etílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{35}FN_7O_4S_2$: 688,2176, encontrado 688,2171.

<u>Ejemplo 207</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[2-(dimetilamino)etil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[2-(dimetilamino)etil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de la **Preparación 1b**, y de *2-(dimetilamino)etanol*, se produjeron 0,90 g (70%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,30 (brd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,22 (brs, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,50/1,41 (s, 18H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 85,2, 82,4, 68,1, 57, 52,0, 46,0, 44,3, 38,6, 33,8, 30,5, 23,2; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{32}H_{46}FN_4O_7S$: 649,3071, encontrado 649,3059.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[2-(dimetilamino)etilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se produjeron 0,68 g (89%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,50 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,26 (q, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (br., 3H), 2,37 (t, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,00 (quint., 2H), 1,41 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 58,2, 51,7, 45,7, 42,4, 38,6, 33,8, 30,6, 28,5, 23,3; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{27}H_{38}FN_4O_5S$: 549,2547, encontrado 549,2543.

<u>Etapa C</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[2-(dimetilamino)etil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la

Etapa B y de la **Preparación 4a**, se produjeron 0,57 g (50%) del producto deseado.

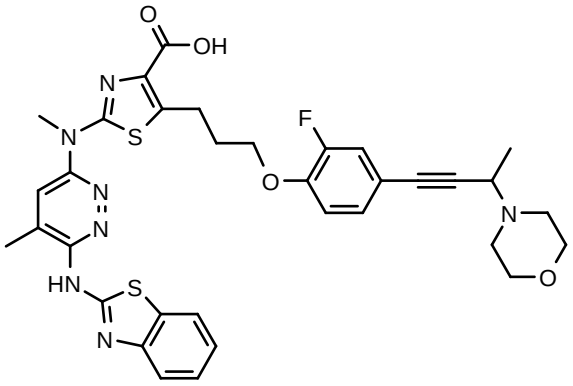
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,31 (brd., 1H), 7,25 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,46 (t, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,56 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,1, 129,1, 127,2, 123,5, 123,2, 119,3, 117,8, 115,4, 112,0, 72,9, 68,4, 66,7, 56,6, 51,9, 46,1, 45,3, 38,6, 33,8, 31,0, 28,5, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0; **HRMS-ESI** (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{45}H_{60}FN_8O_6S_2Si$: 919,3831, encontrado 919,3829.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[2-(dimetilamino)etil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{36}FN_8O_3S_2$: 675,2336, encontrado 675,2323.

<u>Ejemplo 208</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-((3*S* o 3*R*)-morfolinobut-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico (enantiómero 1)



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[2-fluoro-4-((3S o 3R)-morfolinobut-1-inil)fenoxi]propil]-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero 1)

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de la **Preparación 5g** y de la **Preparación 6g** como el fenol apropiado, se obtuvo el producto deseado.

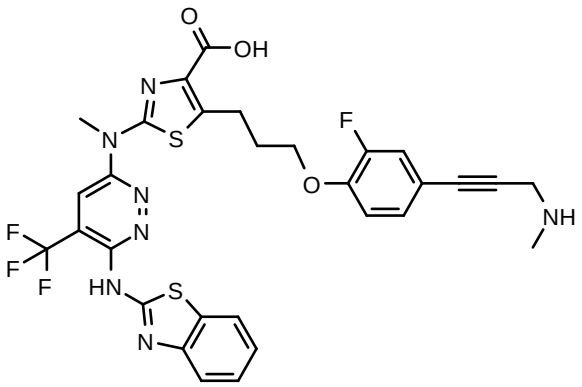
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,66 (q, 1H), 3,59 (br., 4H), 3,27 (t, 2H), 2,57/2,43 (m+m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,13 (quint., 2H), 1,30 (t, 3H), 1,28 (d, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,0, 127,2, 123,4, 123,2, 119,2, 117,6, 115,5, 111,9, 88,1, 84,2, 72,8, 68,4, 66,7, 66,7, 60,7, 52,1, 49,5, 35,3, 31,1, 23,2, 19,3, 17,8, 17,8, 14,6, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{42}H_{53}FN_7O_5S_2Si$: 846,3297, encontrado 846,3288.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-((3S o 3R)-morfolinobut-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico (enantiómero 1)

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como el éster etílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{35}FN_7O_4S_2$: 688,2170, encontrado 688,2166.

<u>Ejemplo 209</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[[6-cloro-5-(trifluorometil)piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil] tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de 50 mL de fondo de redondo, de una boca, secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* y se dotó con un condensador de reflujo. Se cargó con 991 mg de la **Preparación 3s** (2,20 mmoles, 1,1 eq.) disueltos en 10 mL de THF seco, después se enfrió hasta 0 °C y se añadieron 96 mg de NaH (2,40 mmoles, 1,2 eq., al 60% en aceite mineral) por partes durante un periodo de 5 min. Después de agitar durante 15 min a

0 °C, se añadieron 434 mg de *3,6-dicloro-4-(trifluorometil)piridazina* (2 mmoles, 1 eq.) en una parte, y se agitó a esa temperatura durante 1 h, cuando la reacción alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción se paró con la adición de disolución de NH_4Cl cc. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM, después se añadió *Celite* y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 500 mg (39%) del producto deseado como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 2,11 (quin, 2H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,7, 156,2, 155,3, 152,2, 147,0, 144,2, 143,2, 135,1, 134, 128,5, 124,9, 121,4, 117,9, 117,6, 82,4, 68,2, 52,1, 35,9, 30,6, 23,5; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{20}H_{17}ClF_4IN_4O_3S$: 630,9685, encontrado 630,9679.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[6-cloro-5-(trifluorometil)piridazin-3-il]-metil-amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un vial de 12 mL secado en horno equipado con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* se cargó con 330 mg del producto de la *Etapa A* (0,52 mmoles, 1 eq.), 177 mg de *N-metil-N-prop-2-inil-carbamato* de *terc-butilo* (1,04 mmoles, 2 eq.), 2,5 mL de THF seco y 0,5 mL de DIPA, después se puso bajo una atmósfera inerte a través de una entrada de gas. Después de la adición de 11,5 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,026 mmoles, 0,05 eq.) y 4,98 mg de CuI (0,026 mmoles, 0,05 eq.), la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó a esa temperatura durante 1 h, cuando la reacción alcanzó la conversión completa. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Entonces, se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc para proporcionar 271 mg (69%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,31 (brd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,23 (brs, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 144,2, 129,1, 121,6, 119,3, 117,8, 115,4, 85,2, 82,3, 68,2, 52,1, 38,6, 38,6, 35,8, 30,6, 28,5, 23,1; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{29}H_{31}ClF_4N_5O_5S$: 672,1665, encontrado 672,1651.

<u>Etapa C</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino] prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-

carboxilato de metilo

Un vial de 4 mL secado en horno equipado con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE*, se cargó con 130 mg del producto de la *Etapa B* (0,19 mmoles, 1 eq.), 87 mg de *1,3-benzotiazol-2-amina* (0,58 mmoles, 3 eq.) y 168 uL de DIPEA (125 mg, 0,96 mmoles, 5 eq.), se suspendió en 1 mL de CyOH y después se puso bajo una atmósfera inerte purgada con argón. Después de 2 min de agitación bajo una atmósfera inerte, se añadieron 18 mg de $Pd_2(dba)_3$ (0,019 mmoles, 0,1 eq.) y 23 mg de XantPhos (0,038 mmoles, 0,2 eq.). La mezcla resultante se calentó entonces hasta 140 °C y se agitó a esa temperatura durante 4 h, cuando la reacción alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con 1 mL de DCM y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 85 mg (56%) del producto deseado.

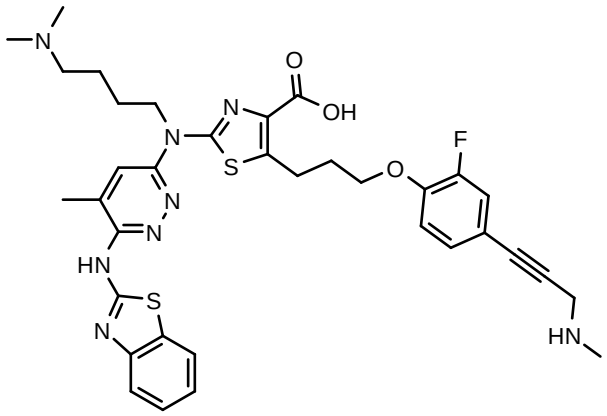
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,19 (br., 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,20 (br., 3H), 4,14 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 2,84 (br., 2H), 2,13 (quint., 2H), 1,40 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,0, 160,0, 156,8, 151,7, 151,1, 141,7, 137,0, 135,1, 129,1, 127,3, 126,6, 123,2, 122,9, 122,7, 119,1, 116,4, 115,5, 112,1, 68,3, 38,5, 35,6, 33,8, 30,9, 28,5, 23,1; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{36}H_{36}F_4N_7O_5S_2$: 786,2150, encontrado 786,2148.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa C* como el éster metílico apropiado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{30}H_{26}F_4N_7O_3S_2$: 672,1469, encontrado 672,1458.

<u>Ejemplo 210</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-(dimetilamino)butil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[4-(dimetilamino)butil]amino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de la **Preparación 1a** y *de 4-(dimetilamino)butan-1-ol*, se obtuvieron 401 mg (cuant.) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,60 (dd, 1H), 7,47 (dm, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,53 (s, 9H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162,8, 152,7, 147,0, 143,6, 135,5, 134,1, 125,0, 117,7, 84,0, 82,4, 68,2, 56,8, 52,1, 46,0, 42,6, 30,5, 28,2, 25,2, 23,2, 21,7; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{25}H_{36}FIN_3O_5S$: 636,1399, encontrado 636,1400.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-(dimetilamino)butilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo *2-[4-(dimetilamino)butilamino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo* crudo (LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{20}H_{28}FIN_3O_3S$: 536,1, encontrado 536,2) después de concentrar, después se aplicó el **Procedimiento General de Sonogashira** con *N-metil-N-prop-2-inil-carbamato de terc-butilo* como reactante alquino, lo que dio lugar a 240 mg (67%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,59 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,15 (q, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (br., 3H), 2,18 (t, 2H), 2,09 (s, 6H), 2,00 (quint., 2H), 1,50 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 59,2, 51,7, 45,6, 44,5, 38,6, 33,9, 30,6, 28,5, 27,0, 24,9, 23,3; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{29}H_{42}FN_4O_5S$: 577,2854, encontrado 577,2854.

<u>Etapa C</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-

2-[4-(dimetilamino)butil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 235 mg del producto de la *Etapa B* (0,41 mmoles, 1 eq.) y de 249 mg de la **Preparación 4a** (0,61 mmoles, 1,5 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 353 mg (90%) del producto deseado.

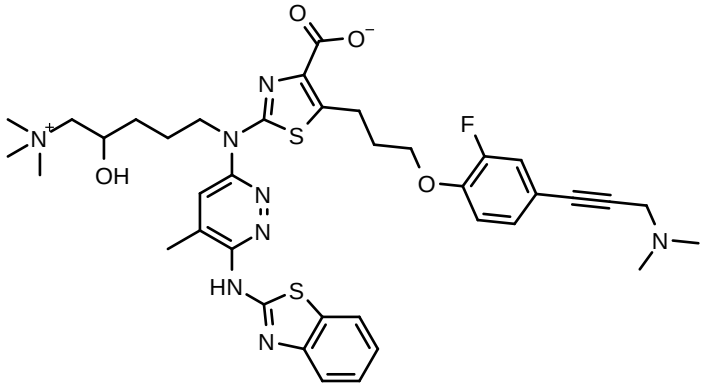
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,33 (brd, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,22 (dm, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,39 (br, 2H), 4,21 (br, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,13 (br, 2H), 2,85 (brs, 3H), 2,70 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,14 (quin, 2H), 1,75 (brm, 4H), 1,42 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,10 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,1, 157,6, 155,3, 151,5, 147,6, 147,4, 141,5, 137,6, 137,5, 135,0, 129,1, 127,2, 123,5, 123,2, 119,4, 117,5, 115,5, 114,8, 112,0, 85,3, 82,3, 72,9, 68,5, 66,9, 56,5, 52,1, 46,2, 42,7, 38,4, 34,0, 31,1, 28,4, 24,5/21,5, 23,2, 17,9, 17,8, -1,1; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{47}H_{64}FN_8O_6S_2Si$: 947,4138, encontrado 947,4144.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-(dimetilamino)butil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN), empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{35}H_{40}FN_8O_3S_2$: 703,2649, encontrado 703,2637.

<u>Ejemplo 211</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(trimetilamonio)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: [2-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-[[5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden] amino]piridazin-3-il]amino]pentil]-trimetil-amonio

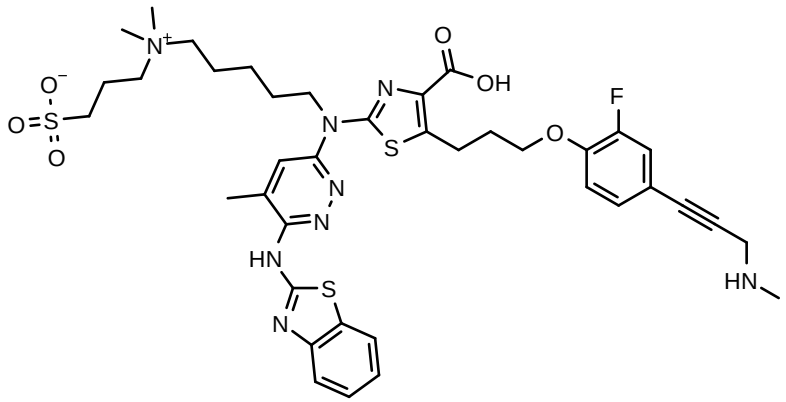
Usando el **Procedimiento General de formación de sal cuaternaria** empezando a partir de la **Preparación 5b** y de *N,N-dimetilmetanamina* como la amina terciaria apropiada, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(trimetilamonio)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

Usando el **Procedimiento General de desprotección de sal cuaternaria** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como la sal cuaternaria, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{38}H_{46}FN_8O_4S_2$: 761,3062, encontrado 761,3057.

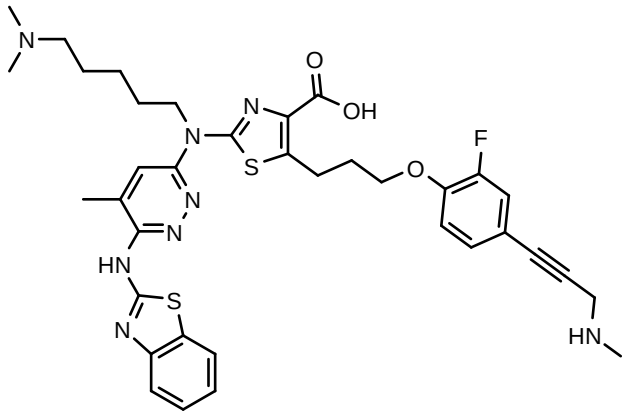
<u>Ejemplo 212</u>: 3-[5-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-carboxi-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-2-il]amino]pentil-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato



Usando el **Procedimiento General de Alquilación, Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del **Ejemplo 213**, *Etapa C*, y de *2,2-dióxido de oxatiolano*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{51}H_{72}FN_8O_9S_3Si$: 839,2843, encontrado 839,2823.

<u>Ejemplo 213</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-(dimetilamino)pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[5-(dimetilamino)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de la **Preparación 1b** y de *5-(dimetilamino)pentan-1-ol*, se obtuvieron 1,47 g (cuant.) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,30 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,86 (bs, 3H), 2,35 (bs, 2H), 2,24 (bs, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,62-1,13 (m, 6H), 1,51 (s, 9H), 1,42 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,2, 115,4, 85,2, 79,8, 68,1, 58,8, 52,0, 46,4, 45,0, 38,3, 33,8, 30,5, 28,5, 28,1, 23,2; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{35}H_{52}FN_4O_7S$: 691,3541, encontrado 691,3524.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-(dimetilamino)pentilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se produjeron 0,66 g (52%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,58 (t, 1H), 7,32 (brd., 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,87 (br., 3H), 2,35 (br., 2H), 2,24 (brs., 6H), 2,00 (quint., 2H), 1,51 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,30 (m, 2H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 58,9, 51,7, 45,0, 44,4, 38,6, 33,8, 30,6, 28,9, 28,5, 26,4, 24,5, 23,3; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{30}H_{44}FN_4O_5S$: 591,3016, encontrado 591,3005.

<u>Etapa C</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-(dimetilamino)pentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B*, y de la **Preparación 4a**, se produjeron 0,43 g (40%) del producto deseado.

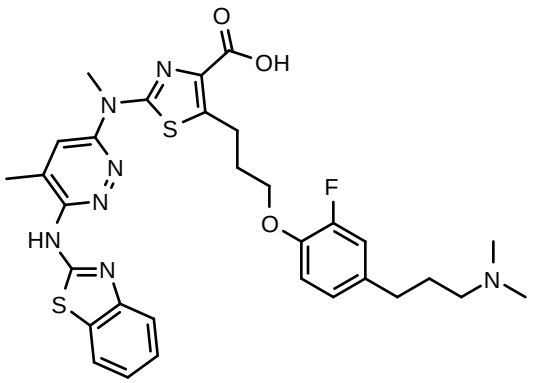
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,32 (brd., 1H), 7,25 (td, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,57 (br., 2H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (br., 6H), 2,12 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,5, 123,2, 119,3, 117,6, 115,5, 112, 72,9, 68,4, 66,7, 58,2, 52,0, 46,7, 44,2, 38,4, 33,8, 31,0, 28,5, 26,8, 25,4, 23,8, 23,2, 17,9, 17,8, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{48}H_{66}FN_8O_6S_2Si$: 961,4300, encontrado 461,4293.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-(dimetilamino)pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{36}H_{42}FN_8O_3S_2$: 717,2805, encontrado 717,2779.

<u>Ejemplo 214</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[metil-[5-metil-6-[(E)-

[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

La mezcla de 59 mg del **Ejemplo 50,** *Etapa A* (0,075 mmoles, 1 eq.) y 6 mg de paladio en carbón al 10% (0,076 eq.) en 5 mL de *etanol* se mantuvo bajo 4 bar de hidrógeno a rt durante 18 h. Después de filtrar a través de *Celite*, el producto se concentró para proporcionar 59 mg (99%) del producto deseado.

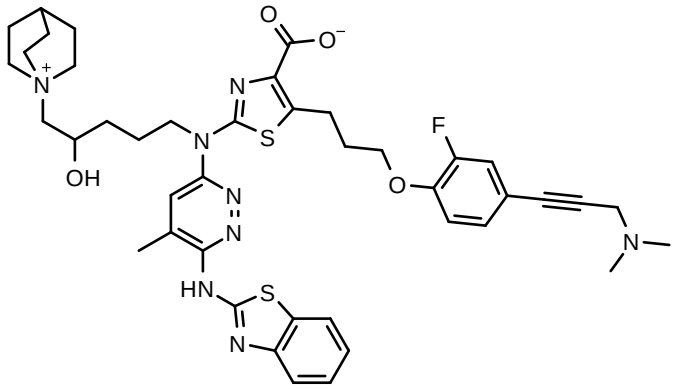
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,30 (brs, 1H), 7,84 (dm, 1H), 7,68 (q, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (dm, 1H), 4,27 (q, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,75 (d, 6H), 2,55 (t, 2H), 2,46 (d, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{39}H_{53}FN_7O_4S_2Si$: 794,3354 encontrado: 794,3356.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

A la mezcla de 59 mg del producto de la *Etapa A* (0,076 mmoles, 1 eq.) en 5 mL de 1,4-dioxano se añadieron 1,5 mL de una disolución 4 N de HCl (6,0 mmoles) y se agitó a rt durante 18 h. Después de la adición de 510 mg de $LiOH \times H_2O$ (12,14 mmoles, 160 eq.), la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Después de concentrar, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash usando DCM y MeOH (que contenía NH_3 al 1,2%) como eluyentes, después por cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM en agua : MeCN) para proporcionar 3 mg (6%) del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{31}H_{35}FN_7O_3S_2$: 636,2226 encontrado: 636,2221.

<u>Ejemplo 215</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-5-quinuclidin-1-io-1-il-pentil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: 2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-quinuclidin-1-io-1-il-pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

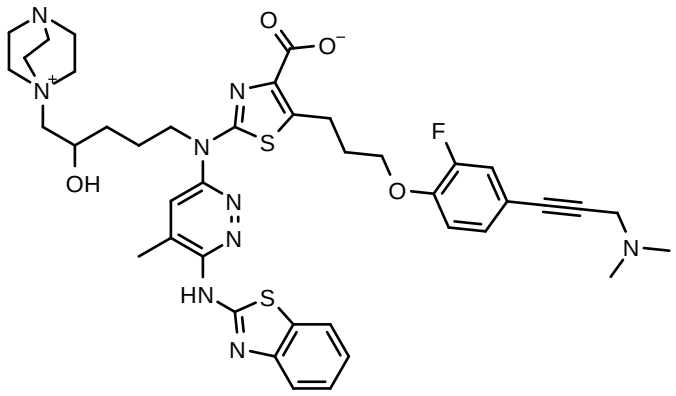
Usando el **Procedimiento General de formación de sal cuaternaria** empezando a partir de la **Preparación 5b** y de *quinuclidina* como la amina terciaria apropiada, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-5-quinuclidin-1-io-1-il-pentil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

Usando el **Procedimiento General de desprotección de sal cuaternaria** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como la sal cuaternaria, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{42}H_{51}FN_8O_4S_2$: 407,1724, encontrado 407,1724.

<u>Ejemplo 216</u>: 2-[[5-(1-aza-4-azoniabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-4-hidroxi-pentil]-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: 2-[[5-(1-aza-4-azoniabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

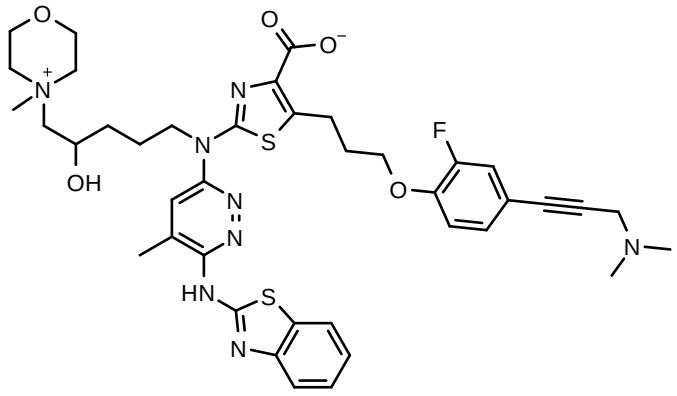
Usando el **Procedimiento General de formación de sal cuaternaria** empezando a partir de la **Preparación 5b** y de *1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano* como la amina terciaria apropiada, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 2-[[5-(1-aza-4-azoniabiciclo[2.2.2]octan-4-il)-4-hidroxi-pentil]-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

Usando el **Procedimiento General de desprotección de sal cuaternaria** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como la sal cuaternaria, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{41}H_{50}FN_9O_4S_2$: 407,6700, encontrado 407,6699.

<u>Ejemplo 217</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(4-metilmorfolin-4-io-4-il)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: 2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-(4-metilmorfolin-4-io-4-il)pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

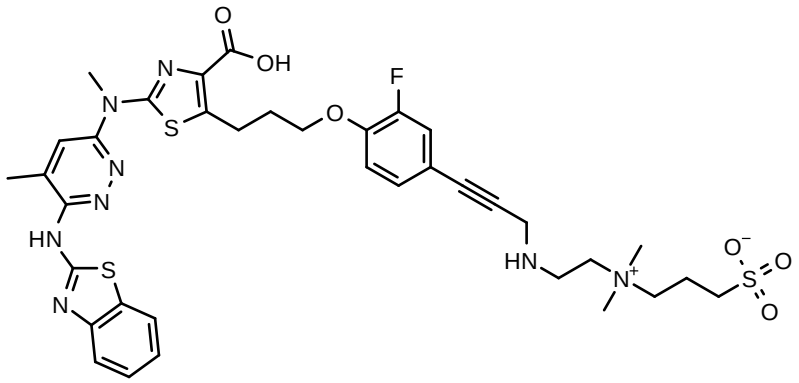
Usando el **Procedimiento General de formación de sal cuaternaria** empezando a partir de la **Preparación 5b** y de *4-metilmorfolina* como la amina terciaria apropiada, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(4-metilmorfolin-4-io-4-il)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

Usando el **Procedimiento General de desprotección de sal cuaternaria** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como la sal cuaternaria, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{40}H_{48}FN_8O_5S_2$: 803,3168, encontrado 803,3165.

<u>Ejemplo 218</u>: 3-[2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-4-carboxi-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inilamino]etil-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato



<u>Etapa A</u>: 3-[2-[terc-butoxicarbonil-[3-[4-[3-[4-etoxicarbonil-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inil]amino]etil-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato

Se mezclaron 159 mg de la **Preparación 5h** (0,17 mmoles, 1 eq.) y 208 mg de *2,2-dióxido de oxatiolano* (1,70 mmoles, 10 eq.) en acetonitrilo (6 mL/mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2,5 h, cuando la conversión alcanzó >90%. La mezcla se concentró en *Celite* y se purificó mediante cromatografía en columna flash usando EtOAc y MeOH (NH_3 al 1,2%) como eluyentes para proporcionar 126 mg (70%) del producto deseado como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (br., 1H), 7,25 (t, 1H), 7,25 (br., 1H), 7,18 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,28 (br., 2H), 4,26 (q, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,70 (brt., 2H), 3,46 (br., 2H), 3,46 (br., 2H), 3,27 (t, 2H), 3,08 (brs., 6H), 2,46 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,13 (quint., 2H), 2,02 (br., 2H), 1,44 (brs., 9H), 1,29 (t, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 154,4,

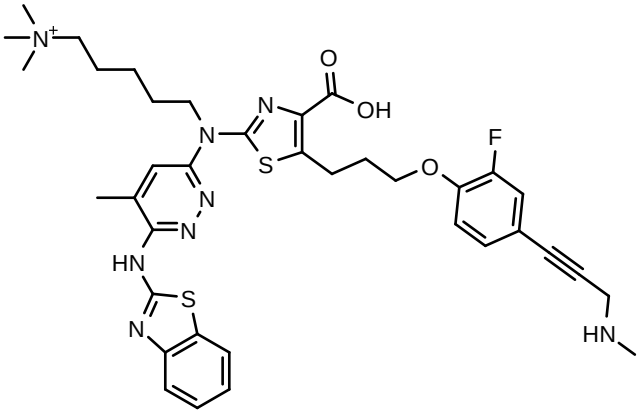
129,2, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,6, 115,5, 111,9, 72,8, 68,4, 66,7, 63,3, 60,7, 59,9, 50,7, 48,0, 40,7, 37,8, 35,3, 31,1, 28,3, 23,2, 19,4, 17,8, 17,8, 14,6, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{49}H_{68}FN_8O_9S_3Si$: 1055,4019, encontrado 1055,4026.

***Etapa B*: 3-[2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-4-carboxi-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inilamino]etil-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato**

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{36}H_{42}FN_8O_6S_3$: 797,2368, encontrado 797,2343.

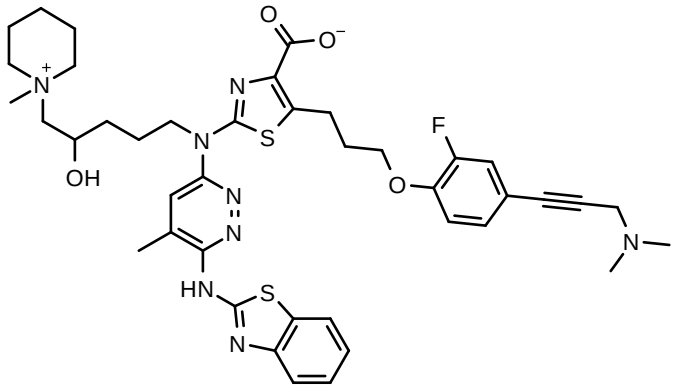
Ejemplo 219: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-(trimetilamonio)pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



Usando el **Procedimiento General de Alquilación, Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del **Ejemplo 213**, *Etapa C*, y de *yodometano*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{37}H_{44}FN_8O_3S_2$: 731,2956, encontrado 731,2967.

Ejemplo 220: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(1-metilpiperidin-1-io-1-il)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: 2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-(1-metilpiperidin-1-io-1-il)pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

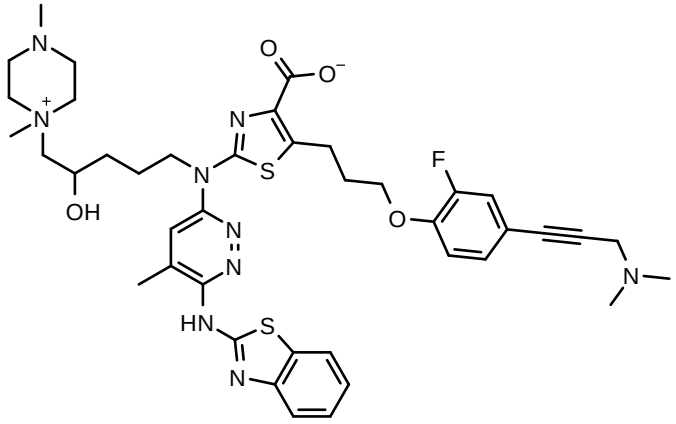
Usando el **Procedimiento General de formación de sal cuaternaria** empezando a partir de la **Preparación 5b** y de *1-metilpiperidina* como la amina terciaria apropiada, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(1-metilpiperidin-1-io-1-il)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

Usando el **Procedimiento General de desprotección de sal cuaternaria** empezando a partir del producto de la *Etapa A* como la sal cuaternaria, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{41}H_{50}FN_8O_4S_2$: 801,3375, encontrado 801,3378.

<u>Ejemplo 221</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-(1,4-dimetilpiperazin-1-io-1-il)-4-hidroxi-pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: 2-[[4-[terc-butil(difenil)silil]oxi-5-(1,4-dimetilpiperazin-1-io-1-il)pentil]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

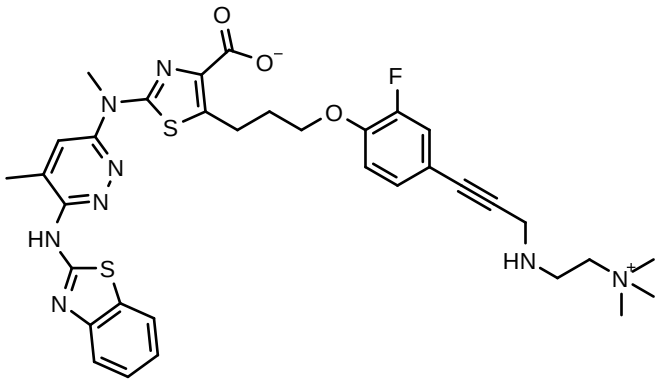
Usando el **Procedimiento General de formación de sal cuaternaria** empezando a partir de la **Preparación 5b** y de *1,4-dimetilpiperazina* como la amina terciaria apropiada, se obtuvo el producto deseado.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-(1,4-dimetilpiperazin-1-io-1-il)-4-hidroxi-pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

Usando el **Procedimiento General de desprotección de sal cuaternaria** empezando a partir del producto de la Etapa *A* como la sal cuaternaria, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{41}H_{51}FN_9O_4S_2$: 816,3484, encontrado 816,3489.

<u>Ejemplo 222</u>: 2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-4-carboxi-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inilamino]etil-trimetil-amonio



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[3-[4-[3-[4-etoxicarbonil-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inil]amino]etil-trimetil-amonio

Se disolvieron 200 mg de la **Preparación 5h** (0,21 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (4 mL/mmol), después se añadieron 152 mg de *yodometano* (1,07 mmoles, 5 eq.) y se agitó a rt durante 1,5 h. La reacción no progresó más, por lo tanto, se paró en este punto, se observó una conversión parcial. Los volátiles se evaporaron y la mezcla cruda (que contenía la **Preparación 5h** y el producto deseado) se transfirió directamente a la siguiente etapa.

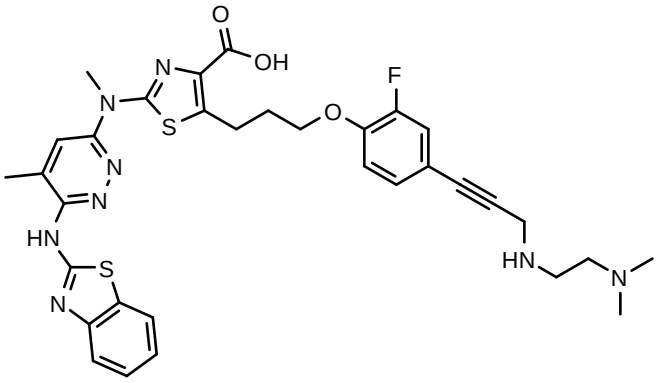
LC-MS-ESI (m/z): $[M]^+$ calcd para $C_{47}H_{64}FN_8O_6S_2Si$: 947,4, encontrado 947,4.

<u>Etapa B</u>: 2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-4-carboxi-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inilamino]etil-trimetil-amonio

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se separaron y aislaron el producto deseado y el **Ejemplo 223**.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{38}FN_8O_3S_2$: 689,2487, encontrado 689,2481.

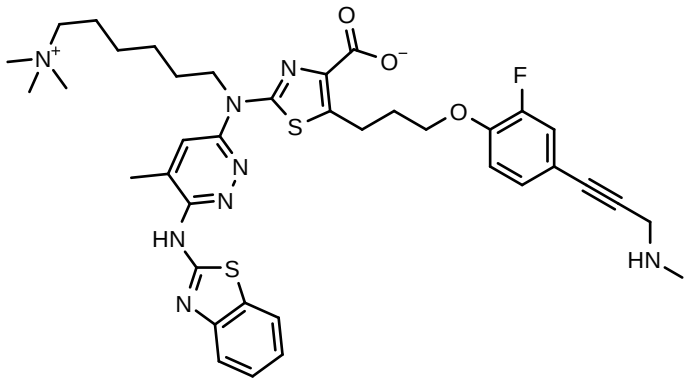
<u>Ejemplo 223</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-[2-(dimetilamino)etilamino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



El **Ejemplo 223** se aisló como subproducto del **Ejemplo 222**, *Etapa B*.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{36}FN_8O_3S_2$: 675,2330, encontrado 675,2324.

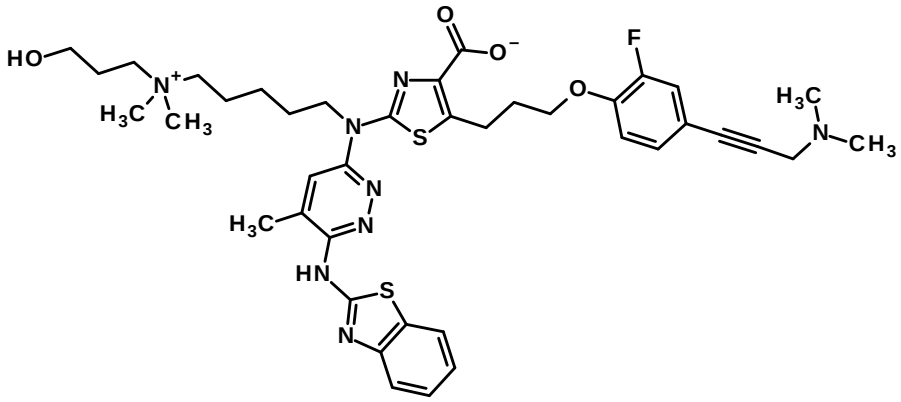
<u>Ejemplo 224</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[6-(trimetilamonio)hexil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



Usando el **Procedimiento General de Alquilación, Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del **Ejemplo 199**, *Etapa C*, y de *yodometano*, se obtuvo la sal de THF del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,90 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (brd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,44 (brs, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,03 (s, 9H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (quin, 2H), 1,72-1,39 (m, 8H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 151,5, 147,1, 128,8, 126,6, 122,6, 122,3, 119,1, 118,4, 117,0, 115,5, 88,5, 82,0, 69,0, 65,8, 52,6, 46,6, 40,3, 35,4, 31,2, 26,6-22,2, 23,2, 18,0; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{38}H_{44}FN_8O_3S_2$: 745,3118, encontrado 745,3110.

<u>Ejemplo 225</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[3-hidroxipropil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: 5-[[5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]pentil-(3-hidroxipropil)-dimetil-amonio

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** seguido de purificación mediante cromatografía en columna flash en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir de la **Preparación 5f** y de *3-(dimetilamino)propan-1-ol* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

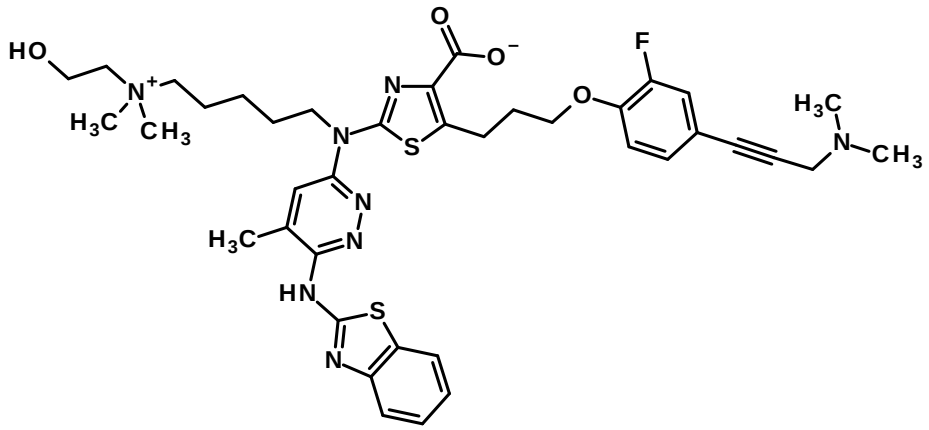
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,35 (brs, 1H), 7,84 (dm, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (dm, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,79 (brs, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,86 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,98 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M]^+$ calcd para $C_{47}H_{66}FN_8O_5S_2Si$: 933,4346, encontrado 933,4342.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[3-hidroxipropil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{40}H_{50}FN_8O_4S_2$: 789,3375, encontrado 789,3376.

<u>Ejemplo 226</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-hidroxietil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: 5-[[5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-

iliden]amino]piridazin-3-il]amino]pentil-(2-hidroxietil)-dimetil-amonio

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** seguido de purificación mediante cromatografía en columna flash en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir de la **Preparación 5f** y de *2-(dimetilamino)etanol* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

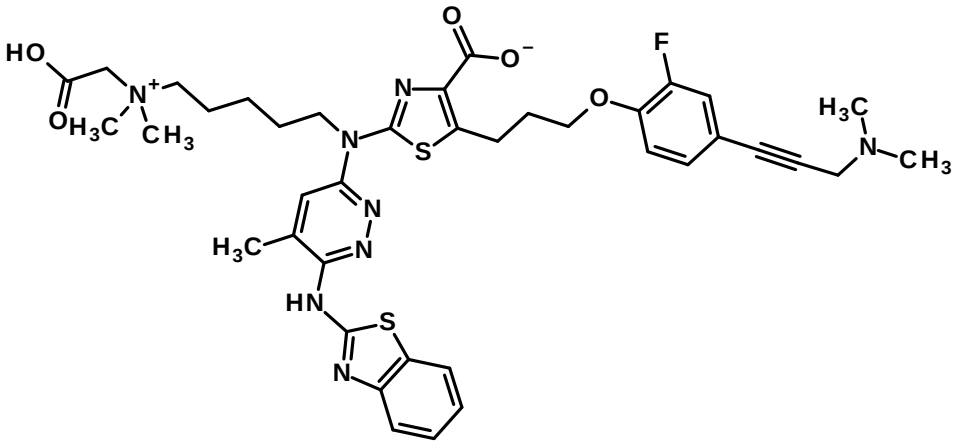
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,29 (br., 1H), 4,42 (t, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,81 (brt., 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,05 (s, 6H), 2,86 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,10 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,6, 127,3, 123,5, 123,2, 119,7, 117,6, 115,5, 112,0, 72,9, 68,6, 66,8, 65,1, 64,4, 55,4, 52,0, 51,2, 46,9, 46,4, 42,2, 31,1, 26,7, 23,2, 23,2, 21,9, 17,9, 17,8, -0,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[M]^+$ calcd para $C_{46}H_{64}FN_8O_5S_2Si$: 919,4189, encontrado 919,4192.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-hidroxietil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ calcd para $C_{39}H_{49}FN_8O_4S_2$: 388,16455, encontrado 388,1639.

<u>Ejemplo 227</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[carboximetil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: 5-[[5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]pentil-(2-etoxi-2-oxo-etil)-dimetil-amonio

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** seguido de purificación mediante cromatografía en columna flash en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir de la **Preparación 5f** y de *2-(dimetilamino)acetato de etilo* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

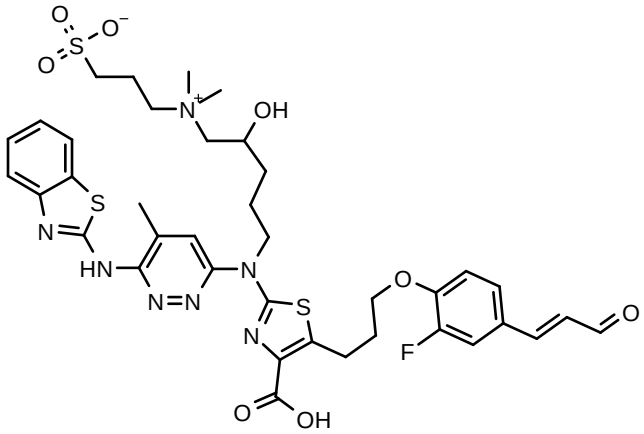
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,33 (brs, 1H), 7,84 (dm, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (dm, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,87 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,10(s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M]^+$ calcd para $C_{48}H_{66}FN_8O_6S_2Si$: 961,4294, encontrado 961,4293.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[carboximetil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{39}H_{46}FN_8O_5S_2$: 789,3011, encontrado 789,2995.

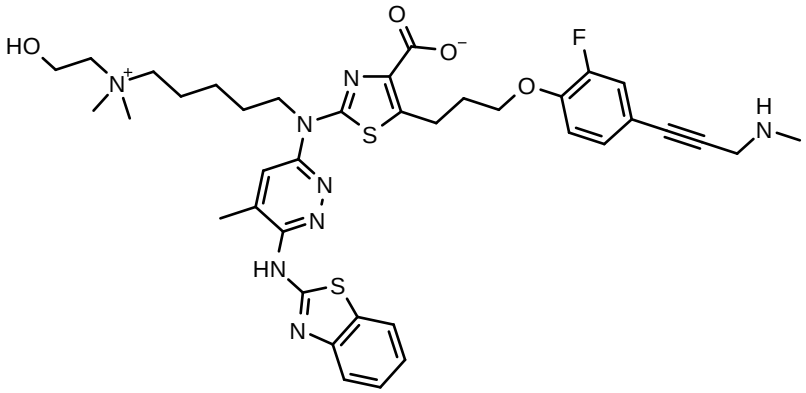
<u>Ejemplo 228</u>: 3-[[5-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-carboxi-5-[3-[2-fluoro-4-[(*E*)-3-oxoprop-1-enil]fenoxi]propil]tiazol-2-il]amino]-2-hidroxi-pentil]-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato



El **Ejemplo 228** se aisló como subproducto de la síntesis del **Ejemplo-146**.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{38}H_{45}FN_7O_8S_3$: 842,2470, encontrado 842,2494.

<u>Ejemplo 229</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-hidroxietil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: 5-[[5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]pentil-(2-hidroxietil)-dimetil-amonio

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** seguido de purificación mediante cromatografía en columna flash en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir de la **Preparación 5e** y de *2-(dimetilamino)etanol* como la

amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

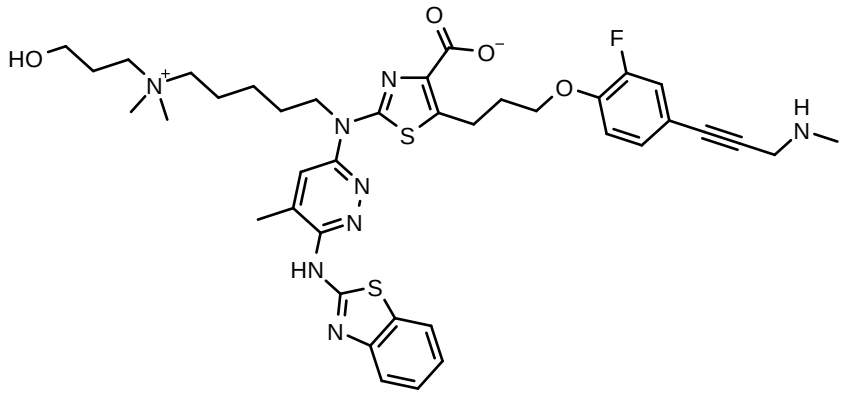
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-$_{d6}$) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,23 (dm, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,28 (brs, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,20 (brs, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,84 (brs, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M]^+$ calcd para $C_{50}H_{70}FN_8O_7S_2Si$: 1005,4557, encontrado 1005,4554.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-hidroxietil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{38}H_{46}FN_8O_4S_2$: 761,3062, encontrado 761,3057.

<u>Ejemplo 230</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[3-hidroxipropil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: 5-[[5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]pentil-(3-hidroxipropil)-dimetil-amonio

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** seguido de purificación mediante cromatografía en columna flash en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en

agua : MeCN) empezando a partir de la **Preparación 5e** y de *3-(dimetilamino)propan-1-ol* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

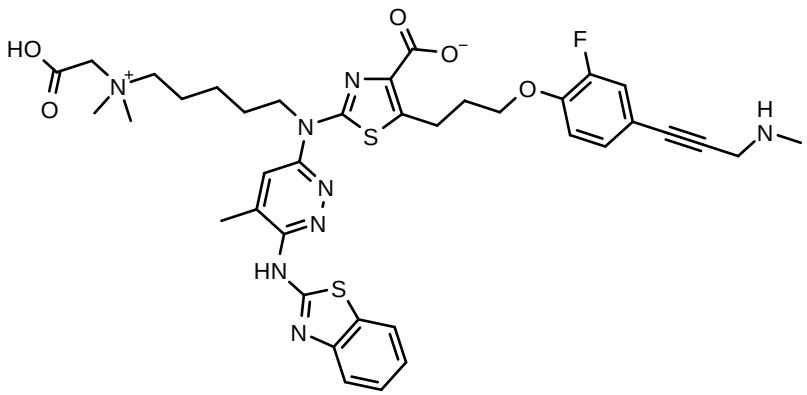
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,23 (dm, 1H), 7,18 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,78 (brs, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,85 (brs, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M]^+$ calcd para $C_{51}H_{72}FN_8O_7S_2Si$: 1019,4713, encontrado 1019,4713.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[3-hidroxipropil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{39}H_{48}FN_8O_4S_2$: 775,3218, encontrado 775,3213.

<u>Ejemplo 231</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[carboximetil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: 5-[[5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]pentil-(2-etoxi-2-oxo-etil)-dimetil-amonio

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** seguido de

purificación mediante cromatografía en columna flash en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir de la **Preparación 5e** y de *2-(dimetilamino)acetato de etilo* como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

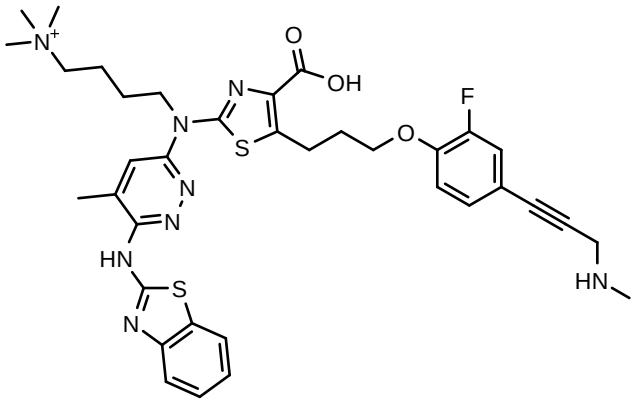
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,71 (q, 1H), 7,48 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,23 (dm, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 4,21 (brs, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,84 (brs, 3H), 2,47 (d, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,10 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M]^+$ calcd para $C_{52}H_{72}FN_8O_8S_2Si$: 1047,4662, encontrado 1047,468.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[carboximetil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{38}H_{44}FN_8O_5S_2$: 775,2855, encontrado 775,2857.

<u>Ejemplo 232</u>: 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-(trimetilamonio)butil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato



<u>Etapa A</u>: 4-[[5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]butil-trimetil-amonio

Usando el **Procedimiento General de Alquilación con tosilato generado in situ** empezando a partir de la **Preparación 5c** y de *N,N-dimetilmetanamina* como la amina apropiada, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

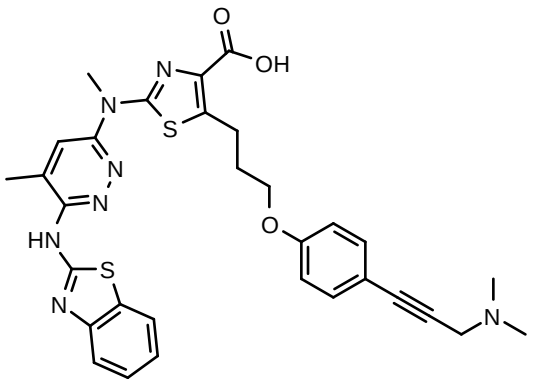
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,33 (brd, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,22 (dm, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,40 (t, 2), 4,20 (brs, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,06 (s, 9H), 2,84 (brs, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,10 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,6, 123,2, 119,3, 117,5, 115,5, 112,1, 72,9, 68,4, 66,7, 65,4, 52,8, 52,1, 46,3, 38,8, 33,8, 31,0, 28,5, 24,4, 23,3, 19,8, 18,0, 17,8, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M]^+$ calcd para $C_{48}H_{66}FN_8O_6S_2Si$: 961,4294, encontrado 961,4312.

<u>Etapa B</u>: 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-(trimetilamonio)butil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN), empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ calcd para $C_{36}H_{42}FN_8O_3S_2$: 717,2800, encontrado 717,2800.

<u>Ejemplo 233</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación de Fenoles Protegidos con Sililo**

empezando a partir de 219 mg de la **Preparación 5g** (0,30 mmoles, 1 eq.) y de 100 mg de la **Preparación 6j** (0,30 mmoles, 1 eq.) seguido de purificación mediante cromatografía en columna flash usando EtOAc y MeOH (que contenía NH_3 al 1,2%) como eluyentes para proporcionar 37 mg (12%) del producto deseado como un compuesto pegajoso amarillo oscuro.

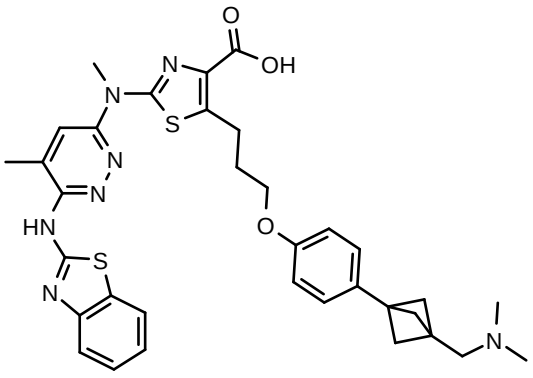
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,66 (q, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,45 (d, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{39}H_{50}N_7O_4S_2Si$: 772,3129, encontrado 772,3119.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{31}H_{32}N_7O_3S_2$: 614,2002, encontrado 614,1998.

<u>Ejemplo 234</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[1-[(dimetilamino)metil]-3-biciclo[*1.1.1*]pentanil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 5-[3-[4-[1-[(dimetilamino)metil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]fenoxi]propil]-2-[metil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de 47 mg de la **Preparación 6i** (0,22 mmoles, 1 eq.) y de 157 mg de la **Preparación 5g** (0,22 mmoles, 1 eq.)

seguido de purificación mediante cromatografía en columna flash usando EtOAc y MeOH (que contenía NH_3 al 1,2%) como eluyentes para proporcionar 130 mg (74%) del producto deseado como un sólido amarillo.

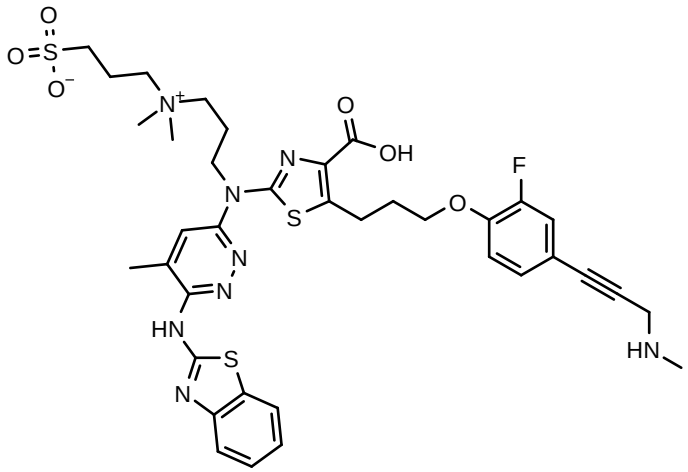
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-*d_6*) δ ppm 10,62 (brs, 1H), 7,83 (dm, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,46 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,44 (d, 3H), 2,08 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,29 (t, 3H), 0,91 (m, 2H), -0,12 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{42}H_{56}N_7O_4S_2Si$: 814,3599, encontrado 814,3592.

<u>Etapa B</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[1-[(dimetilamino)metil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{38}N_7O_3S_2$: 656,2472, encontrado 656,2467.

<u>Ejemplo 235</u>: 3-[3-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-carboxi-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-2-il]amino]propil-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato

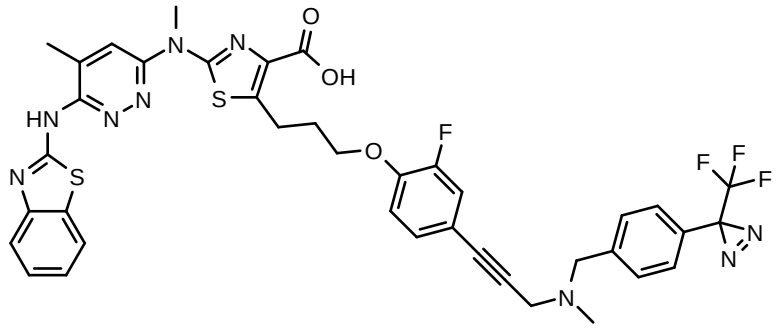


Usando el **Procedimiento General de Alquilación, Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del **Ejemplo 200**, *Etapa C*, y de *2,2-dióxido de oxatiolano*. Después de la alquilación, el intermedio sulfonatado se aisló (HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{49}H_{68}FN_8O_9S_3Si$: 1055,4025, encontrado 1055,4028), después se hizo reaccionar con HF×Piridina (HRMS-ESI

(m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{38}H_{45}FN_8O_6S_3$: 825,2686, encontrado 825,2675) y, finalmente, se hidrolizó con $LiOH \times H_2O$. Después de purificar, dio lugar a la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{37}H_{44}FN_8O_6S_3$: 811,2530, encontrado 811,2525.

Ejemplo 236: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(2-fluoro-4-{3-[metil({4-[3-(trifluorometil)-3*H*-diazirin-3-il]fenil}metil)amino]prop-1-in-1-il}fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 5-[3-(2-fluoro-4-{3-[metil({4-[3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il]fenil}metil)amino]prop-1-in-1-il}fenoxi)propil]-2-[metil(5-metil-6-{[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}piridazin-3-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Preparación 5j (20 mg, 25,8 µmoles, 1 eq) en dimetilformamida seca (1 mL) se añadió carbonato de potasio (3,9 mg, 28,4 µmoles, 1,1 eq) seguido de 3-[4-(bromometil)fenil]-3-(trifluorometil)diazirina (7,9 mg, 28,4 µmoles, 1,1 eq) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con hidróxido de amonio acuoso al 5% (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con hidroxifluoruro de amonio acuoso al 5% (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna flash automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice de 4 g RediSep™) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 – 50% en *iso*-heptano rindió el producto deseado como un sólido blanco (27,4 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin más caracterización.

Etapa B: 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(2-fluoro-4-{3-[metil({4-[3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il]fenil}metil)amino]prop-1-in-1-il}fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución del producto de la Etapa A (27,4 mg, 28 µmoles, 1 eq) en acetonitrilo (1 mL) se añadió poli(fluoruro de hidrógeno) piridinio (101 µL, 0,78 mmoles, 28 eq) y la mezcla se calentó a 60 ºC durante 20 h. La reacción se diluyó con hidróxido de amonio acuoso al 5% (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 5,5g RediSep aq Gold) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido amarillo (6,7 mg, 0,01 mmoles, 28%).

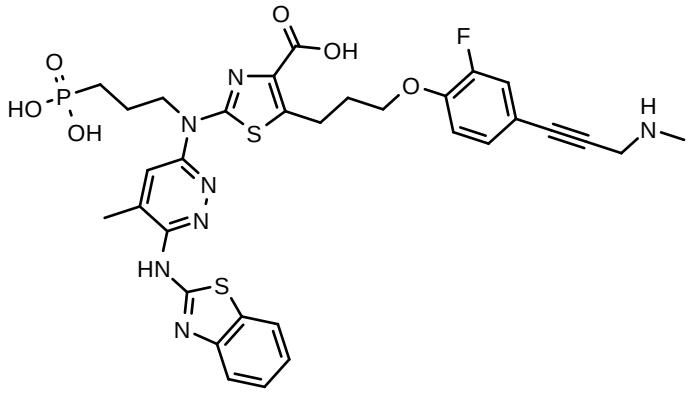
LC/MS ($C_{41}H_{37}F_4N_9O_3S_2$) 844 $[M+H]^+$; RT 1,64 (LCMS-V-B1)

<u>Etapa C</u>: ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(2-fluoro-4-{3-[metil({4-[3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il]fenil}metil)amino]prop-1-in-1-il}fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una disolución del producto de la Etapa B (6,7 mg, 0,01 mmoles, 1 eq) en 1:1 tetrahidrofurano / metanol (0,5 mL) se añadió hidróxido de sodio acuoso 2M (79,4 µL, 0,16 mmoles, 20 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua (0,2 mL) y se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso 2M. La purificación por cromatografía flash automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 de 5,5g RediSep aq Gold) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 – 95% en agua rindió el producto deseado como un sólido naranja / marrón (3,5 mg, 4,29 µmoles, 54%).

LC/MS ($C_{39}H_{33}F_4N_9O_3S_2$) 816 $[M+H]^+$; RT 1,53 (LCMS-V-B1)

<u>Ejemplo 237</u>: Ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-fosfonopropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil(3-dietoxifosforilpropil)amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de 500 mg de la **Preparación 1b** (0,87 mmoles, 1 eq.) y de 336 mg de *1-bromo-3-dietoxifosforil-propano* (1,30 mmoles, 1,5 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 517 mg (79%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,30 (dd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (brs, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,03-3,90 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,51/1,41 (s, 18H), 1,2 (t, 6H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{35}H_{52}FN_3O_{10}PS$: 756,3090, encontrado 756,3095.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-(3-dietoxifosforilpropilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir de 512 mg del producto de la *Etapa A* (0,68 mmoles, 1 eq.), se obtuvieron 210 mg (47%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,64 (brt, 1H), 7,31 (brd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,23 (brs, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,97 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,86 (brs, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,84-1,63 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,21 (t, 6H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 61,4, 51,8, 44,7, 38,6, 33,8, 30,6, 28,5, 23,3, 16,7; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{30}H_{44}FN_3O_8PS$: 656,2565, encontrado 656,2555.

<u>Etapa C</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-dietoxifosforilpropil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir de 450 mg del producto de la *Etapa B* (0,69 mmoles, 1 eq.) y de 363 mg de la **Preparación 4a** (0,89 mmoles, 1,3 eq.) como el haluro apropiado, se obtuvieron 540 mg (77%) del producto deseado.

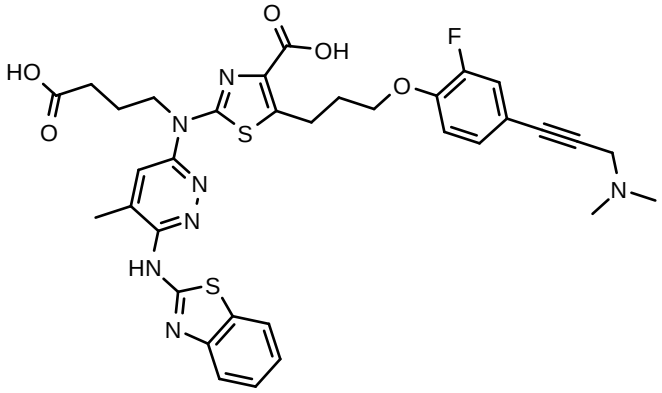
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{48}H_{66}FN_7O_9PS_2Si$: 1026,3849, encontrado 1026,3849.

<u>Etapa D</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-fosfonopropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e hidrólisis de derivados del ácido fosfónico** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de TFA del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{32}H_{34}FN_7O_6PS_2$: 726,1728, encontrado 726,1707.

<u>Ejemplo 238</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-carboxipropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-(4-etoxi-4-oxo-butil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de la **Preparación 1c** y de *4-bromobutanoato de etilo*, se obtuvieron 0,48 g (77%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,28 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,00 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,13 (t, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 128,9, 119,2, 115,4, 68,1, 60,3, 52,1, 48,2, 46,0, 44,3, 31,2, 30,5, 28,0, 23,2, 23,2, 14,5; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{30}H_{41}FN_3O_7S$: 606,2649, encontrado 606,2640.

<u>Etapa B:</u> 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[(4-etoxi-4-oxo-butil)amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se produjeron 0,32 g (83%) del producto deseado.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,04 (q, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,118 (q, 2H), 2,35 (t, 2H),

2,23 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,17 (t, 3H); **^{13}C RMN** (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 173,1, 164,6, 163, 128,9, 119,2, 115,4, 68,0, 60,3, 51,7, 48,2, 44,3, 43,7, 31,3, 30,6, 24,5, 23,3, 14,6; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{25}H_{33}FN_3O_5S$: 506,2125, encontrado 506,2114.

<u>Etapa C:</u> 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[(4-etoxi-4-oxo-butil)-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo

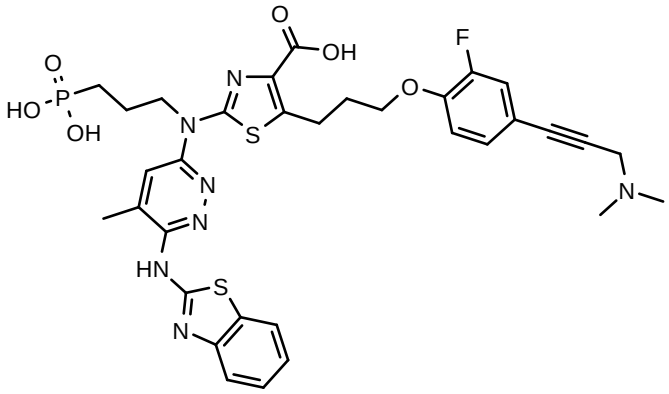
Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B*, y de la **Preparación 4a**, se produjeron 0,26 g (48%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,38 (br., 2H), 4,14 (t, 2H), 4,02 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,14 (t, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{43}H_{55}FN_7O_6S_2Si$: 876,3409, encontrado 876,3403; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{42}H_{53}FN_7O_6S_2Si$ (doble éster de Me): 862,3252, encontrado 862,3237.

<u>Etapa D:</u> ácido 2-({6-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-carboxipropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de THF del producto deseado. **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{35}FN_7O_5S_2$: 704,2125, encontrado 704,2116.

<u>Ejemplo 239</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-fosfonopropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A:</u> ***2-[terc-butoxicarbonil(3-dietoxifosforilpropil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo***

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de la **Preparación 1c** y de *1-bromo-3-dietoxifosforil-propano* como el haluro apropiado, se obtuvieron 0,52 g (77%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,29 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,97 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,21 (t, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 156,5/153,0, 128,9, 119,2, 115,4, 68,1, 61,4, 52,1, 48,1, 46,9, 44,2, 30,5, 28,1, 23,2, 22,5, 21,3, 16,7; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{31}H_{46}FN_3O_8PS$: 670,2727, encontrado 670,2716.

<u>Etapa B:</u> ***2-(3-dietoxifosforilpropilamino)-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo***

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvieron 0,37 g (86%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,64 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,99/3,95 (m+m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,84-1,64 (m, 4H), 1,21 (t, 6H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{26}H_{38}FN_3O_6PS$: 570,2203, encontrado 570,2183.

<u>Etapa C:</u> ***2-[3-dietoxifosforilpropil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo***

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a** como el haluro apropiado, se obtuvieron 0,51 g (87%) del producto deseado.

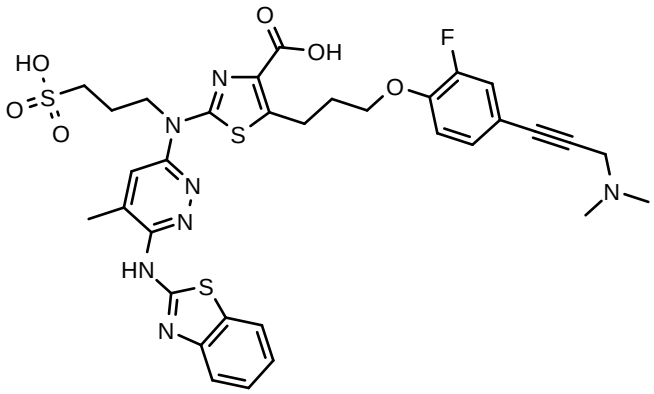
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,40 (brt., 2H), 4,14 (t, 2H), 3,99 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,38 (br., 2H), 3,27 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,20 (t, 6H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,1, 128,9, 127,2, 123,5, 123,2, 119,2, 117,4, 115,5, 112,0, 72,9, 68,5, 66,7, 61,5, 52,0, 48,1, 48,1, 44,2, 30,9, 23,1, 22,1, 20,5, 17,8, 17,8, 16,7, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{44}H_{60}FN_7O_7PS_2Si$: 940,3487, encontrado 940,3471.

<u>Etapa D:</u> **Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-fosfonopropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e hidrólisis de derivados del ácido fosfónico** seguido de repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de THF del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{36}FN_7O_6PS_2$: 740,1890, encontrado 740,1871.

<u>Ejemplo 240</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-sulfopropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A:</u> ***ácido 3-[terc-butoxicarbonil-[5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]amino]propano-1-sulfónico***

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de la **Preparación 1c** y de *3-bromopropano-1-sulfonato de sodio* como el haluro apropiado, se obtuvieron 0,50 g (77%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,33 (dd, 1H), 7,23 (dm, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,36 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,51 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,1, 52,0, 49,6, 47,9, 46,1, 43,8, 30,4, 28,1, 24,7, 23,1; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{27}H_{37}FN_3O_8S_2$: 614,2006, encontrado 614,1993.

<u>Etapa B:</u> ácido 3-[[5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]amino]propano-1-sulfónico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se obtuvieron 0,26 g (63%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,21 (q, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,00 (qn, 2H), 1,80 (qn, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 164,7, 163,0, 151,5, 147,6, 136,9, 136,2, 129,1, 119,3, 115,5, 114,8, 85,2, 83,4, 68,1, 51,7, 49,6, 47,9, 44,1, 43,8, 30,6, 25,5, 23,3; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+Na]^+$ calcd para $C_{22}H_{28}FN_3NaO_6S_2$: 536,1301, encontrado 536,1293.

<u>Etapa C:</u> ácido 3-[[5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]propano-1-sulfónico

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a** como el haluro apropiado, se obtuvieron 0,27 g (66%) del producto deseado.

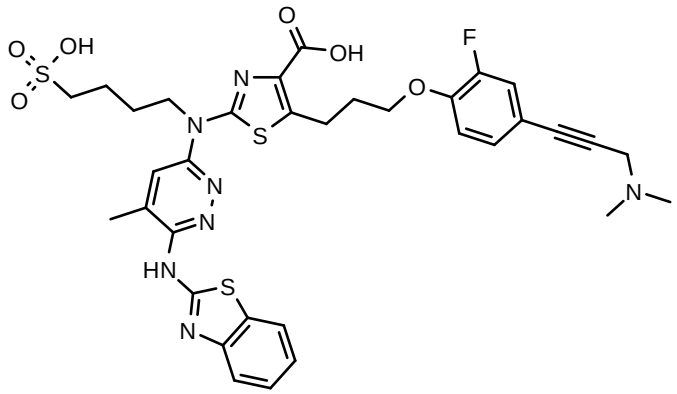
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,48 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,90 (br., 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,57 (br., 6H), 2,53 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,2, 156,1, 134,9, 129,4, 127,2, 123,4, 123,2, 119,4, 117,8, 115,5, 111,9, 72,9, 68,5, 66,7, 52,0, 48,7, 47,3, 46,2, 42,9, 30,9, 23,6, 23,1, 17,9, 17,8, -0,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{40}H_{51}FN_7O_7S_3Si$: 884,2765, encontrado 884,2757.

<u>Etapa D:</u> Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-sulfopropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** seguido de repurificación

mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN) empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se obtuvo la sal de THF del producto deseado. **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{33}H_{35}FN_7O_6S_3$: 740,1795, encontrado 740,1786.

<u>Ejemplo 241</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-sulfobutil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A:</u> ácido 4-[terc-butoxicarbonil-[5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]amino]butano-1-sulfónico

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de *2,2-dióxido de oxatiano* y de la **Preparación 1c**, se produjeron 0,29 g del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,34 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,42 (t, 2H), 2,09 (qn, 2H), 1,65 (qn, 2H), 1,56 (qn, 2H), 1,51 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,5, 68,2, 52,0, 51,7, 47,7, 46,4, 43,5, 30,4, 28,2, 27,4, 23,2, 22,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+Na]^+$ calcd para $C_{28}H_{38}FN_3NaO_8S_2$: 650,1982, encontrado 650,1974.

<u>Etapa B:</u> ácido 4-[[5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]amino]butano-1-sulfónico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se produjeron 0,12 g del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{23}H_{31}FN_3O_6S_2$: 528,1638, encontrado: 528,1632.

<u>Etapa C:</u> ácido 4-[[5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-4-metoxicarbonil-tiazol-2-il]-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]butano-1-sulfónico

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a**, se produjeron 0,16 g del producto deseado.

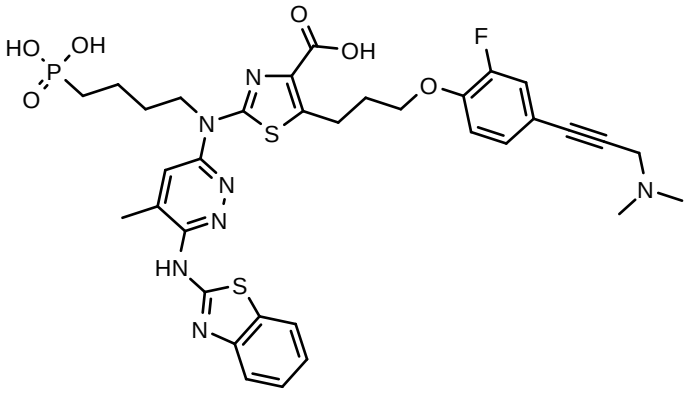
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,31 (dm, 1H), 7,25 (td, 1H), 7,18 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,34 (t, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,51 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,6, 127,2, 123,4, 123,2, 119,6, 117,8, 115,4, 111,9, 72,9, 68,4, 66,8, 51,9, 51,3, 47,0, 47,0, 42,2, 30,7, 26,2, 23,1, 22,9, 17,8, 17,8, -0,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{41}H_{53}FN_7O_7S_3Si$: 898,2922, encontrado: 898,2907.

<u>Etapa D:</u> Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-sulfobutil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se produjeron 64 mg del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{37}FN_7O_6S_3$: 754,1951, encontrado: 754,1930.

<u>Ejemplo 242</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-fosfonobutil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A:</u> 2-[terc-butoxicarbonil(4-dietoxifosforilbutil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de 1-bromo-4-dietoxifosforil-butano y de la **Preparación 1c**, se produjeron 1,28 g del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,29 (dd, 1 H), 7,20 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,93 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,08 (m, 2H),

1,78 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,45 (m, 2H), 1,18 (t, 6H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 128,9, 119,2, 115,4, 68,1, 61,2, 52,0, 48,1, 45,9, 44,2, 30,5, 28,8, 28,0, 24,5, 23,2, 19,9, 16,7; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{32}H_{48}FN_3O_8PS$: 684,2884, encontrado 684,2859.

<u>Etapa B:</u> ***2-(4-dietoxifosforilbutilamino)-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo***

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se produjeron 0,92 g del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,22 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (brs., 2H), 3,17 (q, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,21 (t, 6H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,0, 129,0, 119,2, 115,4, 68,0, 61,2, 51,7, 48,0, 44,0, 43,8, 30,6, 29,8, 24,6, 23,3, 20,1, 16,8; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{27}H_{40}FN_3O_6PS$: 584,2359, encontrado: 584,2340.

<u>Etapa C:</u> ***2-[4-dietoxifosforilbutil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo***

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a**, se produjeron 0,69 g del producto deseado.

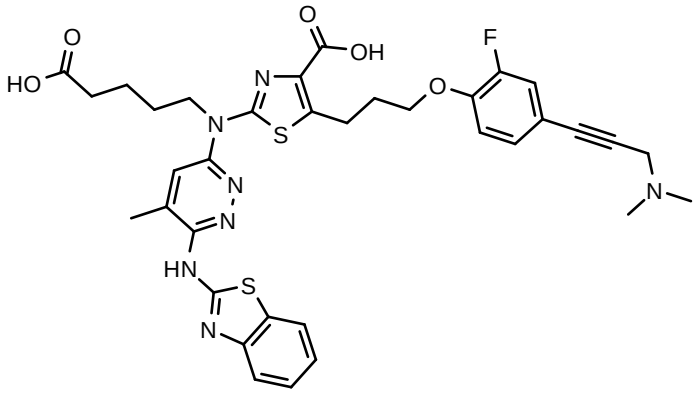
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,94/3,91 (m+m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,18 (t, 6H), 0,91 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{45}H_{62}FN_7O_7PS_2Si$: 954,3643, encontrado: 954,3627.

<u>Etapa D:</u> ***Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-fosfonobutil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico***

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e hidrólisis de derivados del ácido fosfónico** empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se produjeron 288 mg del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{38}FN_7O_6PS_2$: 754,2047, encontrado: 754,2036.

<u>Ejemplo 243</u>: Ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-carboxibutil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



***<u>Etapa A:</u>* 2-[terc-butoxicarbonil-(5-metoxi-5-oxo-pentil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Alquilación** empezando a partir de *5-bromopentanoato de metilo* y de la **Preparación 1c**, se produjeron 0,99 g del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,28 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,51 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 128,9, 119,2, 115,4, 68,1, 52,1, 51,7, 48,2, 46,0, 44,3, 33,2, 30,5, 28,1, 27,3, 23,1, 22,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{30}H_{41}FN_3O_7S$: 606,2649, encontrado 606,2644.

***<u>Etapa B:</u>* 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[(5-metoxi-5-oxo-pentil)amino]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A*, se produjeron 0,72 g del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,59 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,16 (q, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,51 (m, 2H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 173,7, 164,6, 163,0, 128,9, 119,2, 115,4, 85,1, 84,1, 68,0, 51,7, 51,7, 48,2, 44,3, 44,0, 33,4, 30,6, 28,5, 23,3, 22,4; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{25}H_{33}FN_3O_5S$: 506,2125, encontrado 506,2123.

***<u>Etapa C:</u>* 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[(5-metoxi-5-oxo-pentil)-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Buchwald II** empezando a partir del producto de la *Etapa B* y de la **Preparación 4a**, se produjeron 0,79 g del producto deseado.

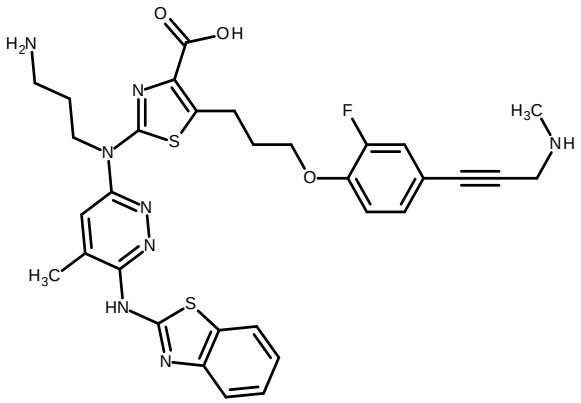
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (dm, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (t, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{43}H_{55}FN_7O_6S_2Si$: 876,3409, encontrado 876,3378.

<u>Etapa D:</u> ácido 2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-carboxibutil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

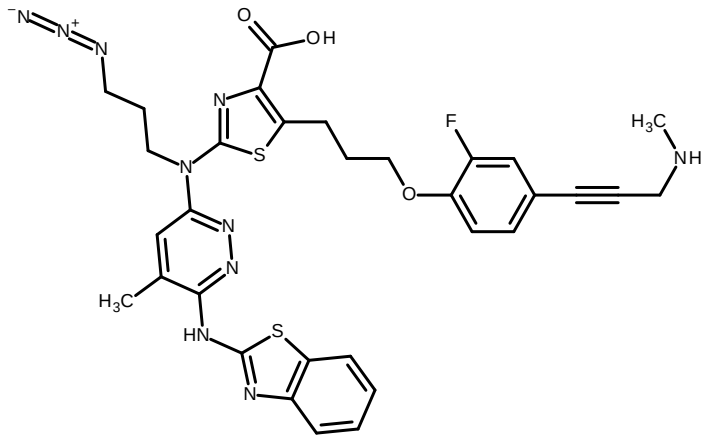
Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa C*, se produjeron 296 mg del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{35}H_{37}FN_7O_5S_2$: 718,2282, encontrado: 718,2263.

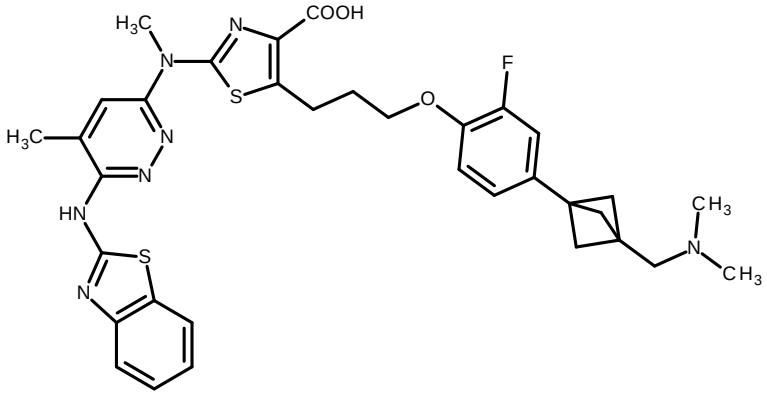
<u>Ejemplo 244</u>: ácido 2-[(3-aminopropil){6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}amino]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



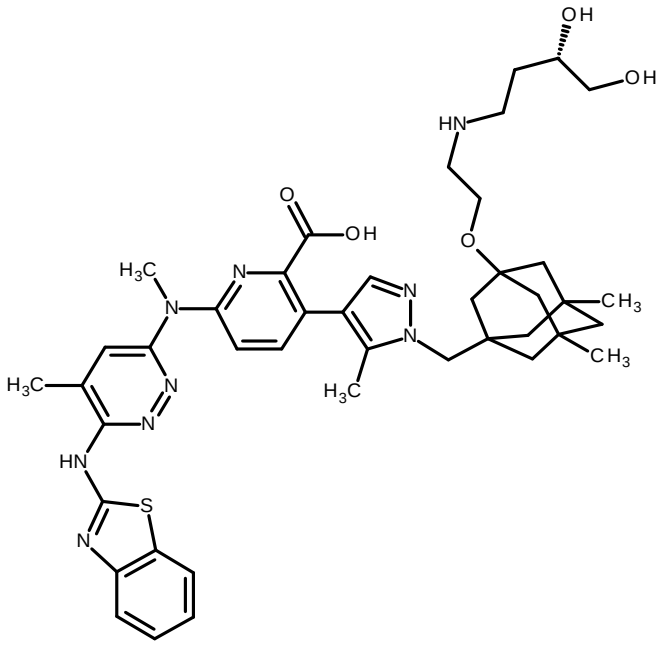
<u>Ejemplo 245</u>: ácido 2-[(3-azidopropil){6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}amino]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Ejemplo 246: ácido 2-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino]-5-[3-(4-{3-[(dimetilamino)metil]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



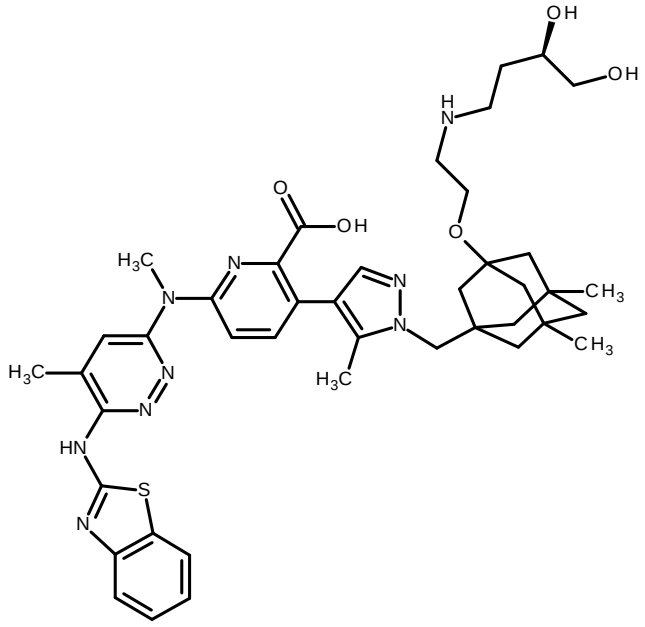
Ejemplo 247: ácido 6-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino]-3-(1-{[3-(2-{[(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]amino}etoxi)-5,7-dimetiladamantan-1-il]metil}-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina-2-carboxílico



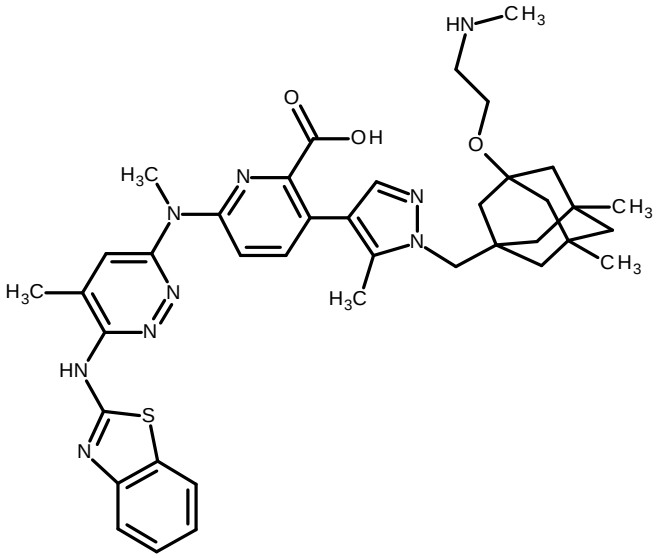
Usando el **Procedimiento General de Sustitución de Amina e Hidrólisis** empezando a partir de la Preparación 14 y de 2-[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{42}H_{54}N_9O_5S$: 796,3969, encontrado: 796,3965.

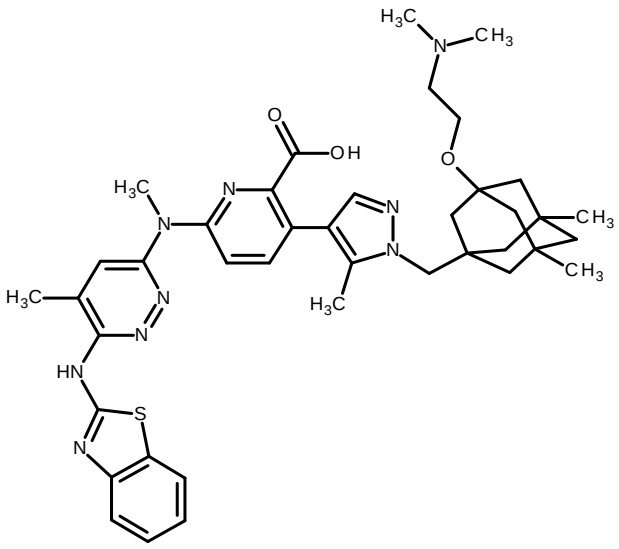
<u>Ejemplo 248</u>: ácido 6-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino]-3-(1-{[3-(2-{[(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]amino}etoxi)-5,7-dimetiladamantan-1-il]metil}-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina-2-carboxílico



<u>Ejemplo 249</u>: ácido 6-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino]-3-[1-({3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]adamantan-1-il}metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



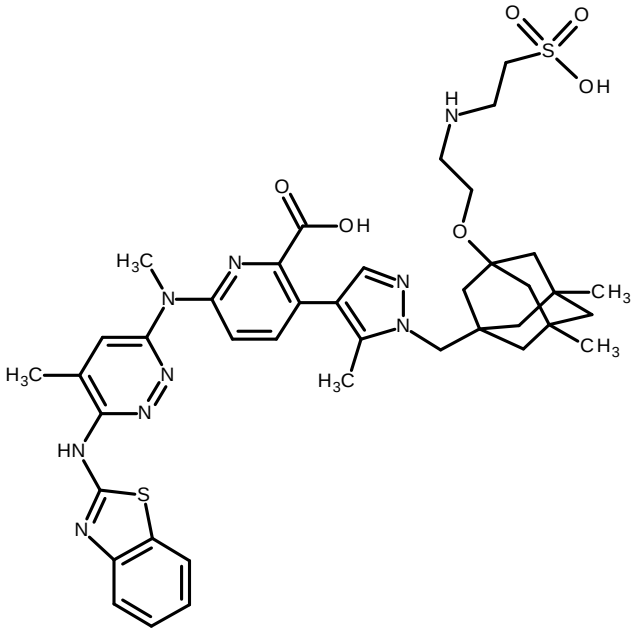
<u>Ejemplo 250</u>: ácido 6-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino]-3-[1-({3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetiladamantan-1-il}metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



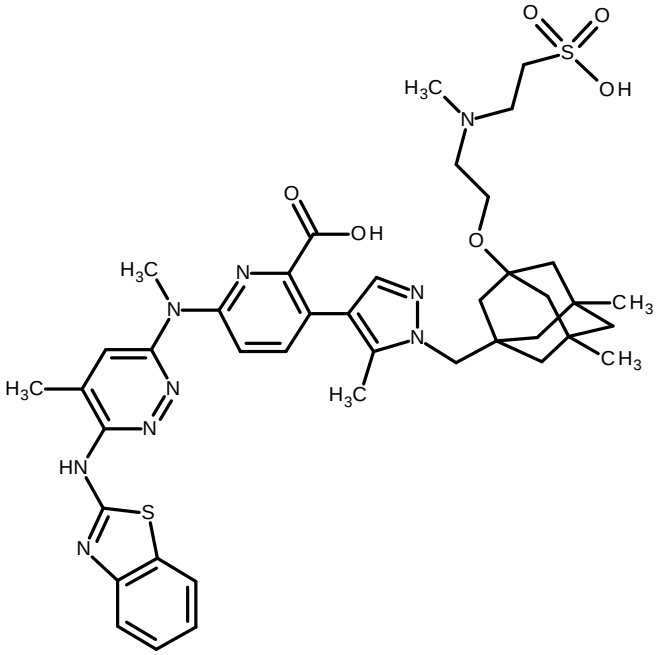
Usando el **Procedimiento General de Sustitución de Amina e Hidrólisis** empezando a partir de la Preparación 14 y de dimetilamina como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{40}H_{50}N_9O_3S$: 736,3757, encontrado: 736,3751.

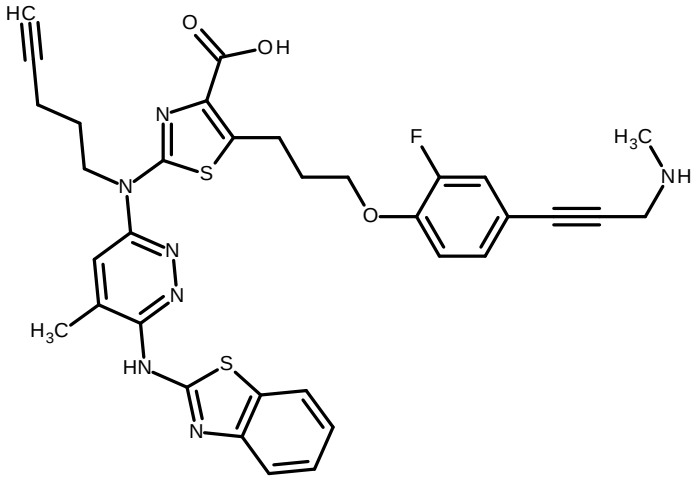
<u>Ejemplo 251</u>: ácido 6-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino]-3-{1-[(3,5-dimetil-7-{2-[(2-sulfoetil)amino]etoxi}adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}piridina-2-carboxílico



<u>Ejemplo 252</u>: ácido 6-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino]-3-{1-[(3,5-dimetil-7-{2-[metil(2-sulfoetil)amino]etoxi}adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}piridina-2-carboxílico



<u>Ejemplo 253</u>: ácido 2-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(pent-4-in-1-il)amino]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil(5-trimetilsililpent-4-inil)amino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de la **Preparación 1a** (10 mmoles) como el carbamato apropiado y de 5-trimetilsililpent-4-in-1-ol (2 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 6,0 g (89%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,91 (dm, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (dm, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,25 (dm, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,38 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,88 (t, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 2H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{33}FN_7O_3S_2$: 670,2070, encontrado 670,2052.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]-2-(5-trimetilsililpent-4-inilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* (6,0 g, 8,9 mmoles, 1 eq.) como la amina protegida con Boc apropiada, se obtuvieron 4,46 g (87%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,45 (dm, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 134,0, 124,9, 117,6, 107,8, 85,1, 68,1, 51,7, 43,5, 30,6, 28,0, 23,3, 17,1, 0,6; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{22}H_{29}FIN_2O_3SSi$:

575,0697, encontrado: 575,0695.

<u>Etapa C</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-(5-trimetilsililpent-4-inilamino)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** empezando a partir del producto de la *Etapa B* (4,46 g, 7,76 mmoles, 1 eq.) y de *N-metil-N-prop-2-inil-carbamato de terc-butilo* (2,62 g, 15,53 mmoles, 2 eq.) como el acetileno apropiado, se obtuvieron 4,44 g (93%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,61 (t, 1H), 7,30 (brd, 1H), 7,21 (dm, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,23 (brs, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,87 (brs, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{31}H_{43}FN_3O_5SSi$: 616,2677, encontrado: 616,2659.

<u>Etapa D</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]-(5-trimetilsililpent-4-inil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald I** empezando a partir del producto de la *Etapa C* (4,44 g, 7,2 mmoles) como material de partida en 1,4-dioxano a 120 °C, se obtuvieron 3,85 g (54%) del producto deseado.

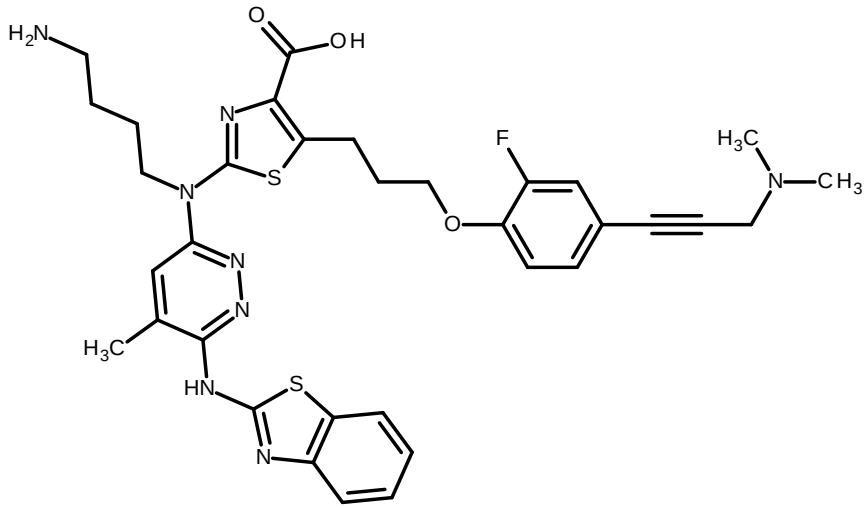
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,83 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,31 (brd., 1H), 7,24 (td, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,20 (br., 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,84 (br., 3H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (t, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 0,09 (s, 9H), -0,12 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,1, 157,5, 155,2, 150,9, 137,6, 129,1, 127,2, 125,4, 123,4, 123,2, 119,3, 117,4, 115,4, 111,9, 107,5, 85,2, 72,9, 68,4, 66,7, 52,0, 46,5, 38,6, 33,8, 31,0, 28,5, 26,2, 23,2, 17,9, 17,8, 17,1, 0,5, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{49}H_{65}FN_7O_6S_2Si_2$: 986,3960, encontrado: 986,3932.

<u>Etapa E</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-pent-4-inil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

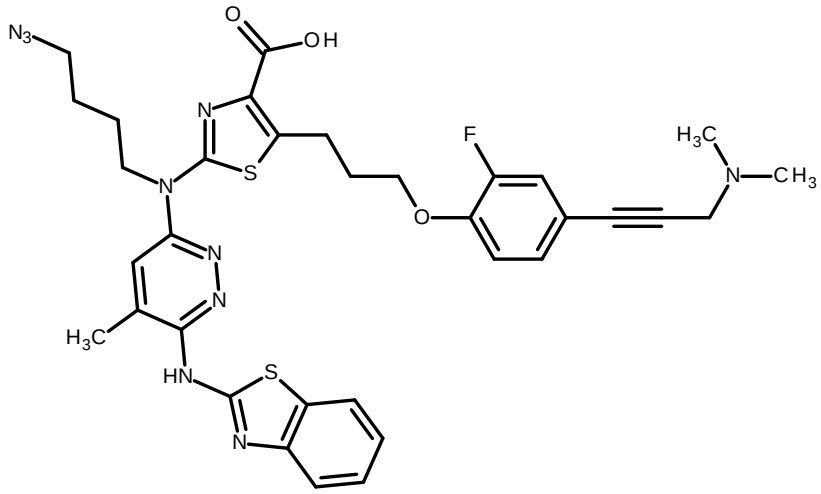
Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa D*, seguido de purificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM en agua : MeCN), se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{33}FN_7O_3S_2$: 670,2070, encontrado: 670,2052.

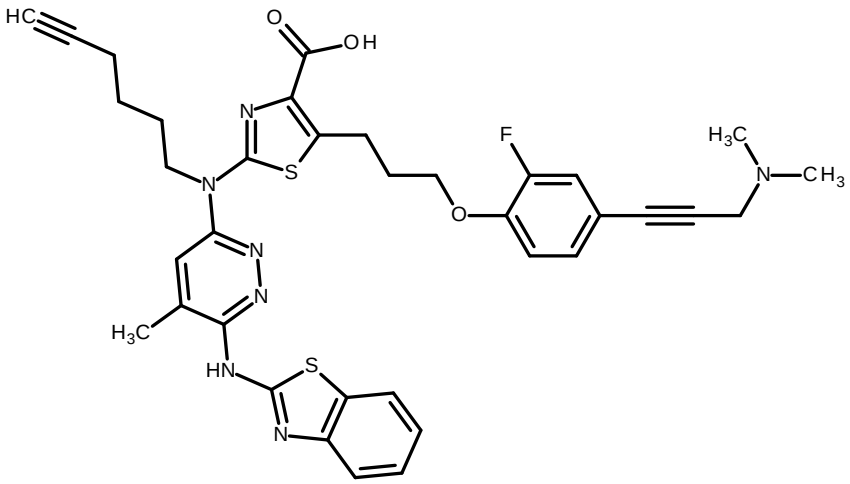
Ejemplo 254: ácido 2-[(4-aminobutil){6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}amino]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



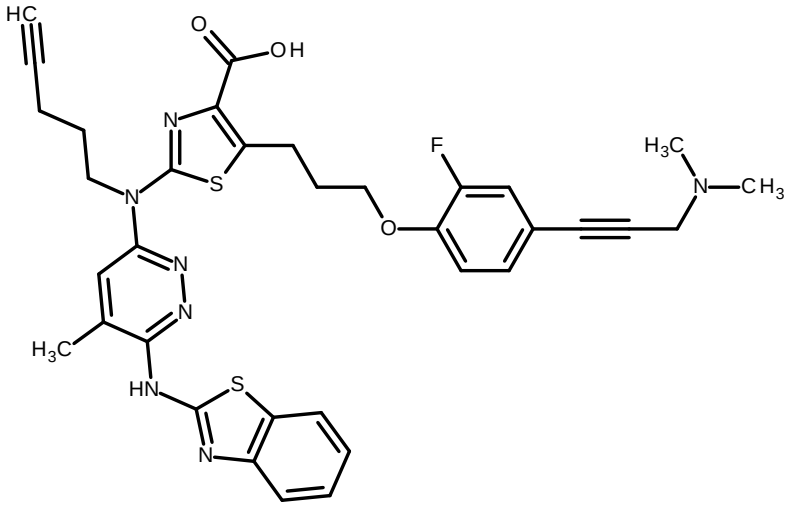
Ejemplo 255: ácido 2-[(4-azidobutil){6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}amino]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



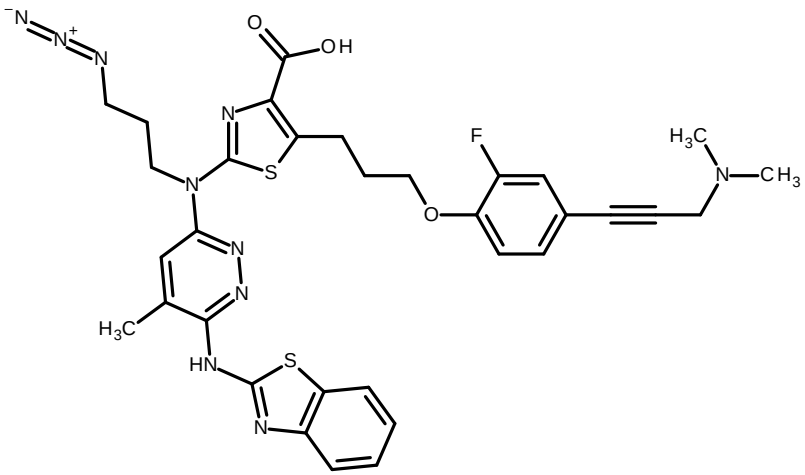
Ejemplo 256: ácido 2-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(hex-5-in-1-il)amino]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



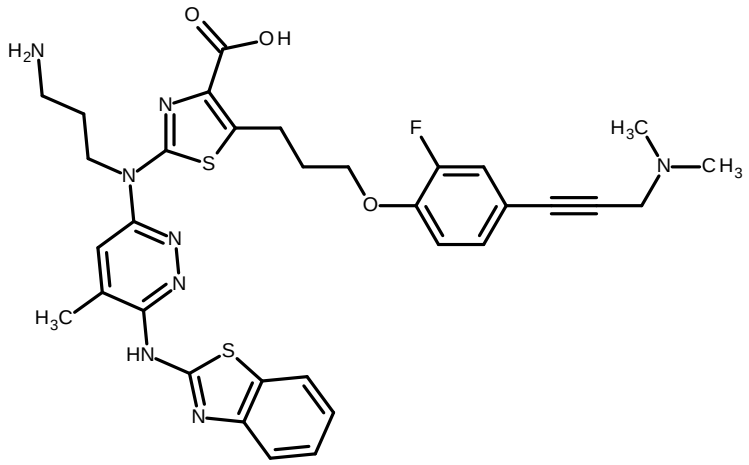
Ejemplo 257: ácido 2-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(pent-4-in-1-il)amino]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



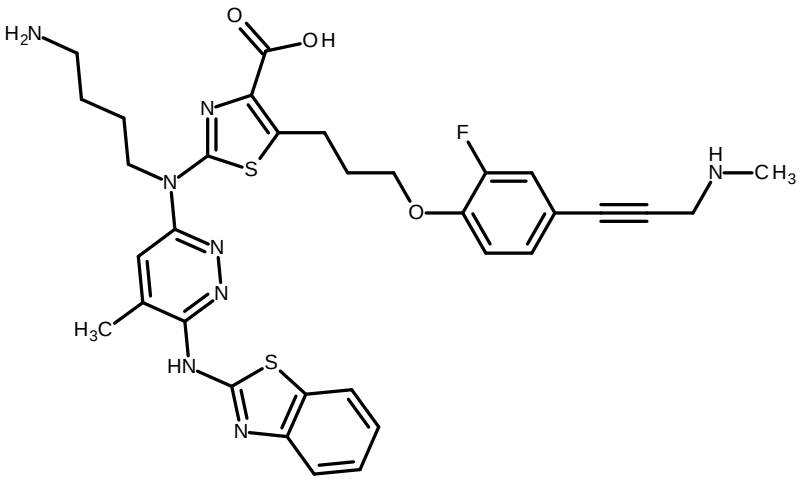
Ejemplo 258: ácido 2-[(3-azidopropil){6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}amino]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



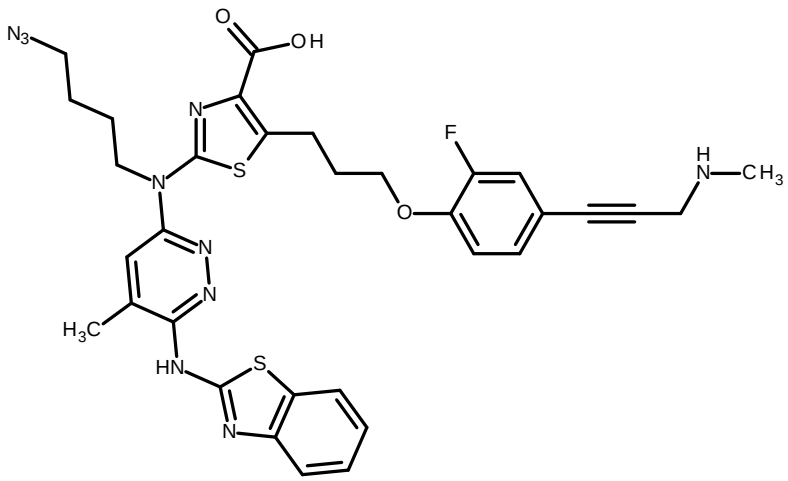
Ejemplo 259: ácido 2-[(3-aminopropil){6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}amino]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



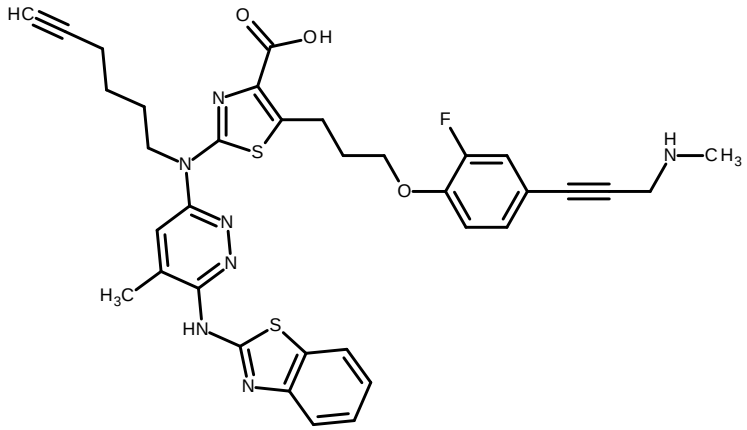
Ejemplo 260: ácido 2-[(4-aminobutil){6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}amino]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



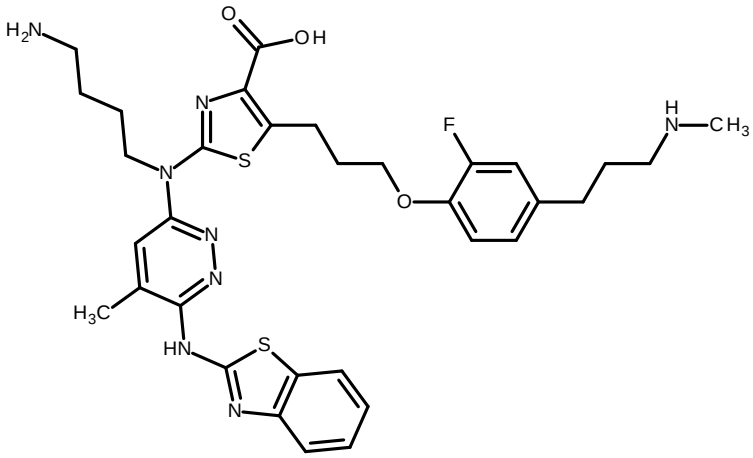
Ejemplo 261: ácido 2-[(4-azidobutil){6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}amino]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



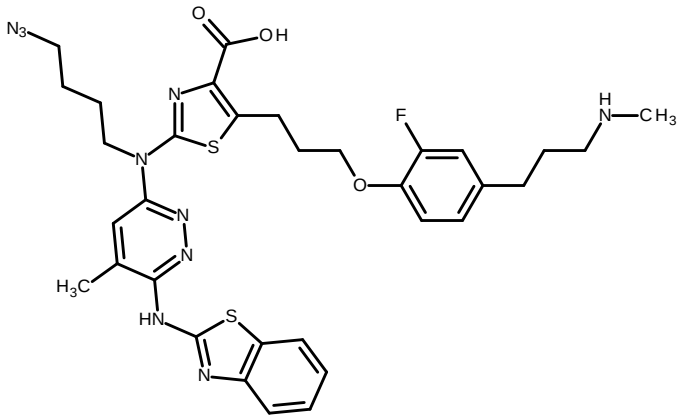
Ejemplo 262: ácido 2-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(hex-5-in-1-il)amino]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



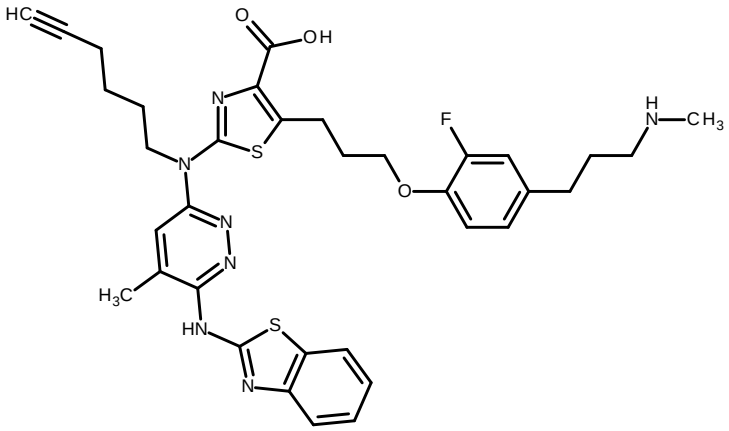
Ejemplo 263: ácido 2-[(4-aminobutil){6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}amino]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)propil]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



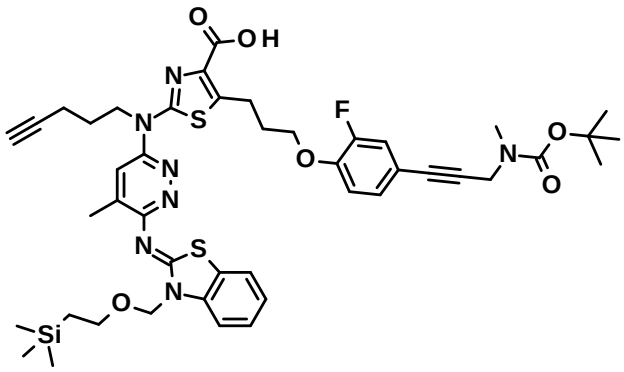
Ejemplo 264: ácido 2-[(4-azidobutil){6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}amino]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)propil]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Ejemplo 265: ácido 2-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(hex-5-in-1-il)amino]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)propil]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



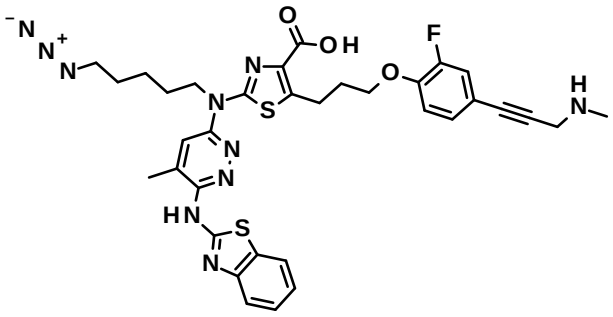
<u>Ejemplo 266</u>: ácido 5-[3-[4-[3-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[[5-metil-6-[(*Z*)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]-pent-4-inil-amino]tiazol-4-carboxílico



La mezcla de 500 mg del producto del **Ejemplo 253**, *Etapa D*, y de 106 mg (2,5 mmoles, 5 eq.) de LiOH*H_2O en la mezcla de 5 mL de THF y 2 mL de agua se agitó a 40 °C durante 16 h, después se purificó por cristalización de Et_2O para proporcionar 356 mg (78%) del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{45}H_{55}FN_7O_6S_2Si$: 900,3409, encontrado: 900,3383

<u>Ejemplo 267</u>: ácido 2-[5-azidopentil-[6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



<u>Etapa A</u>: 2-[terc-butoxicarbonil-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxipentil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** empezando a partir de la **Preparación 1b** (0,7 mmoles) como el carbamato apropiado y de 5-[terc-butil(dimetil)silil]oxipentan-1-ol (1,5 eq.) como el alcohol apropiado, se obtuvieron 494 mg (91%) del producto deseado.

LC/MS ($C_{39}H_{60}FN_3O_8SSiNa$) 800 $[M+Na]^+$.

<u>Etapa B</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxipentilamino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Desprotección con HFIP** empezando a partir del producto de la *Etapa A* (490 mg, 0,63 mmoles, 1 eq.) como la amina protegida con Boc apropiada, se obtuvieron 240 mg (56%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,57 (br., 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,07 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,86 (br., 3H), 2,00 (quint., 2H), 1,51 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,33 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0 (s, 6H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 68,0, 62,8, 51,7, 44,5, 38,6, 33,8, 32,4, 30,6, 28,9, 28,5, 26,3, 23,3, 23,2, -4,9; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{53}FN_3O_6SSi$: 678,3408, encontrado: 678,3393.

<u>Etapa C</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxipentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilatode metilo

Usando el **Procedimiento General de Buchwald I** empezando a partir del producto de la *Etapa B* (235 mg) como material de partida en 1,4-dioxano a 120 °C, se obtuvieron 220 mg (60%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H),

7,28 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,40 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,80 (s, 9H), -0,04 (s, 6H), -0,10 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,2, 147,5, 137,6, 129, 127,1, 123,5, 123,1, 119,3, 117,7, 115,7, 111,9, 73,0, 68,6, 66,8, 62,7, 51,8, 47,0, 38,6, 33,8, 32,4, 31,0, 28,5, 27,1, 26,2, 23,1, 23,0, 17,9, 17,8, -1,0, -5,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{52}H_{75}FN_7O_7S_2Si_2$: 1048,4692, encontrado: 1048,4692.

<u>Etapa D</u>: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[5-hidroxipentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

La mezcla del producto de la *Etapa C* (0,3 mmoles) y de 18 mg de ácido canforsulfónico (0,07 mmoles, 0,25 eq.) en 2 mL de la mezcla 1:1 de DCM y MeOH se agitó a 60 °C durante 1,5 h. El producto se purificó por cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 195 mg (66%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,12 (qn, 2H), 1,69 (qn, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,4 (qn, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **^{13}C RMN** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 129,1, 127,2, 123,4, 123,2, 119,3, 117,6, 115,5, 112,0, 72,9, 68,4, 66,7, 61,0, 52,0, 47,0, 38,5, 33,9, 32,5, 31,0, 28,5, 27,1, 23,2, 23,1, 17,9, 17,8, -1,0; **HRMS-ESI (m/z):** $[M+Na]^+$ calcd para $C_{46}H_{60}FN_7NaO_7S_2SiNa$: 956,3641, encontrado: 956,3646.

<u>Etapa E</u>: 2-[5-azidopentil-[5-metil-6-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

La mezcla de 158 mg del producto de la *Etapa D*, 70 μL de trietilamina (0,50 mmoles, 3 eq.), y 83 mg de 4-metilbencenosulfonato de *p*-tolilsulfonilo (0,25 mmoles, 1,5 eq.) en 1 mL de DCM se agitó durante 5 h. Después de concentrar, el residuo se disolvió en 1 mL de acetonitrilo y se añadieron 133 mg de azida de sodio (2,0 mmoles, 12 eq.) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 0,5 h. El producto se purificó por cromatografía en columna flash usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 120 mg (73%) del producto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,84 (dm, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (dm, 1H), 7,44 (m,

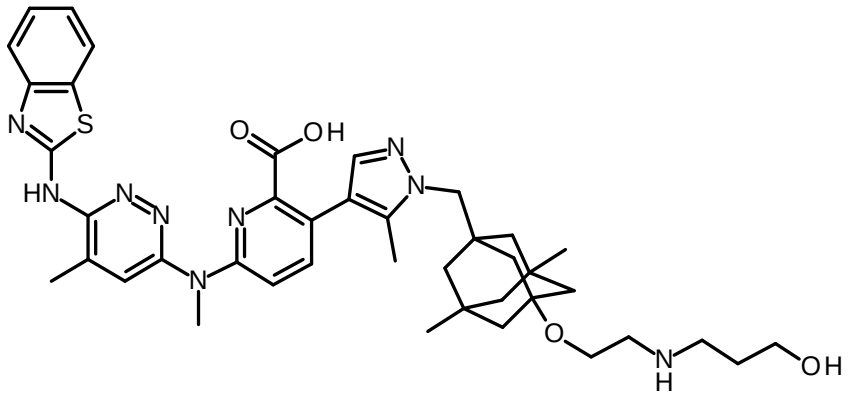
1H), 7,32 (brd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,22 (dm, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,20 (brs, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,84 (brs, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), -0,11 (s, 9 H); **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calcd para $C_{46}H_{60}FN_{10}O_6S_2Si$: 959,3892, encontrado: 959,3892.

<u>Etapa F</u>: ácido 2-[5-azidopentil-[6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** empezando a partir del producto de la *Etapa E*, seguido de purificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, TFA al 0,1% en agua : MeCN), se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calcd para $C_{34}H_{36}FN_{10}O_3S_2$: 715,2397, encontrado: 715,2391.

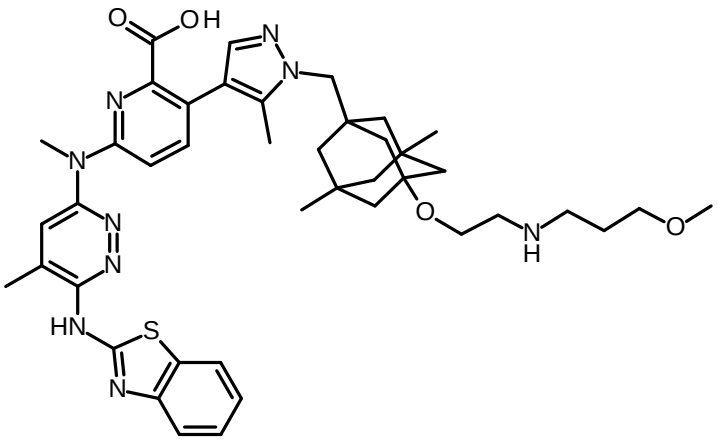
<u>Ejemplo 268</u>: ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-(3-hidroxipropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento General de Sustitución de Amina e Hidrólisis** empezando a partir de la Preparación 14 y de 3-aminopropano-1-ol como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{41}H_{52}N_9O_4S$: 766,3863, encontrado: 766,3860.

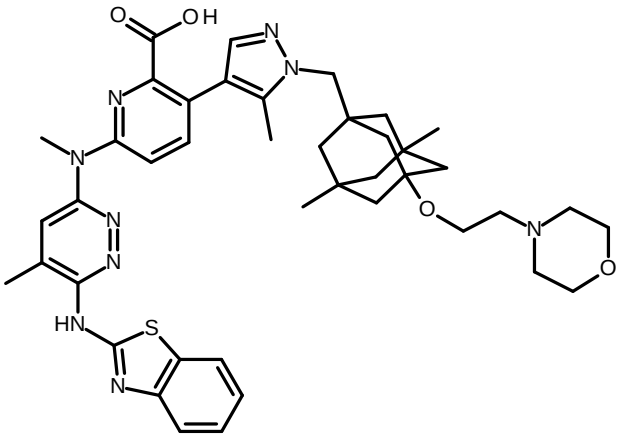
<u>Ejemplo 269</u>: ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-(3-metoxipropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento General de Sustitución de Amina e Hidrólisis** empezando a partir de la Preparación 14 y de 3-metoxipropan-1-amina como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{42}H_{54}N_9O_4S$: 780,4019, encontrado: 780,4019.

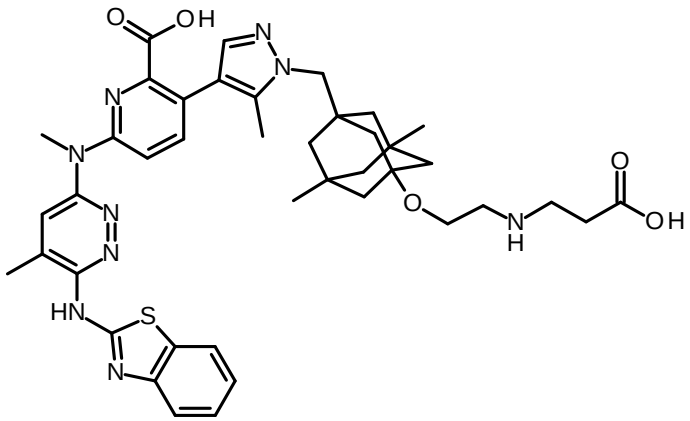
<u>Ejemplo 270:</u> ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento General de Sustitución de Amina e Hidrólisis** empezando a partir de la Preparación 14 y de morfolina como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{42}H_{52}N_9O_4S$: 778,3863, encontrado: 778,3858.

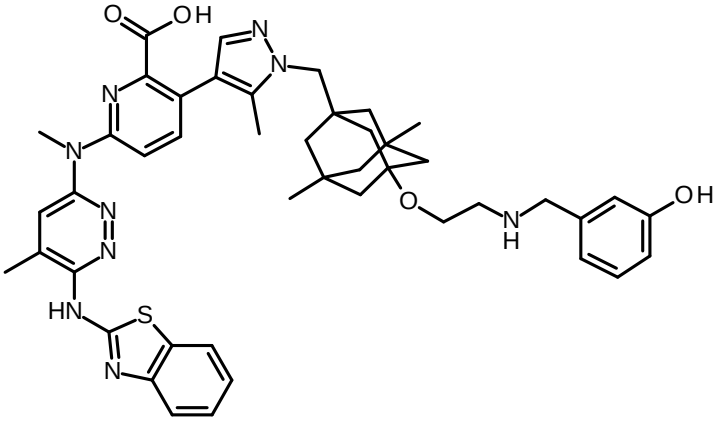
<u>Ejemplo 271</u>: ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-(2-carboxietilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento General de Sustitución de Amina e Hidrólisis** empezando a partir de la Preparación 14, de ácido 3-aminopropanoico como la amina apropiada, y de 10 eq de K_2CO_3 como una base, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{41}H_{50}N_9O_5S$: 780,3656, encontrado: 780,3658.

<u>Ejemplo 272</u>: ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-[(3-hidroxifenil)metilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico

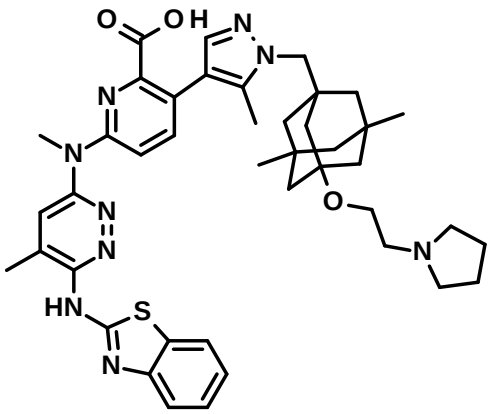


Usando el **Procedimiento General de Sustitución de Amina e Hidrólisis** empezando a partir de la Preparación 14 y de 3-(aminometil)fenol como la amina apropiada, se obtuvo el producto deseado.

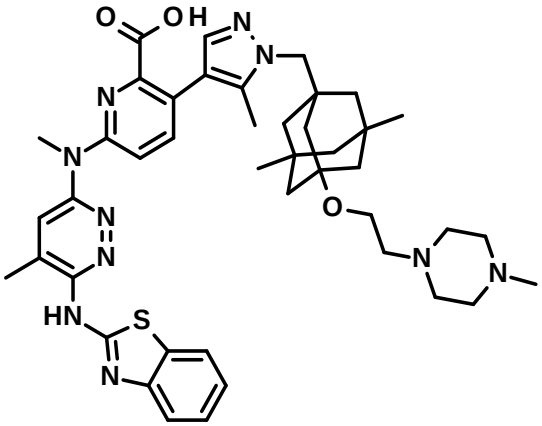
HRMS-ESI (m/z): [M+H]+ calcd para $C_{45}H_{52}N_9O_4S$: 814,3863, encontrado: 814,3861.

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 273-280 se sintetizan usando el Procedimiento General de Sustitución de Amina e Hidrólisis empezando a partir de la Preparación 14 y de la amina apropiada.

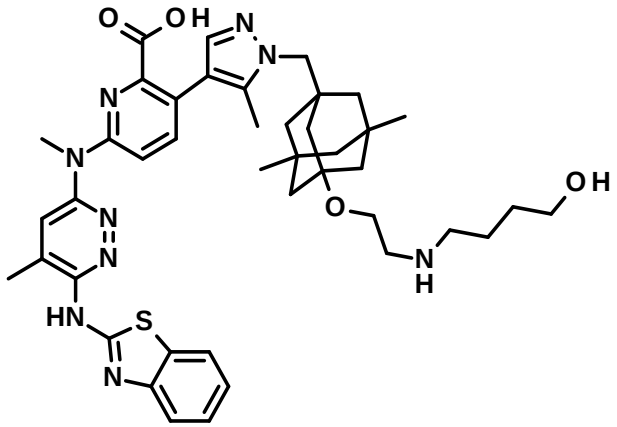
<u>Ejemplo 273:</u> ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



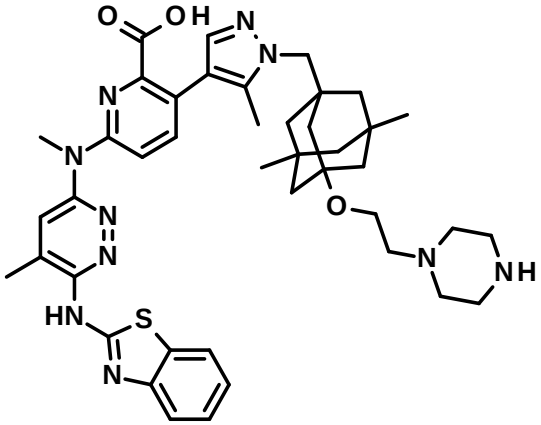
<u>Ejemplo 274:</u> ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



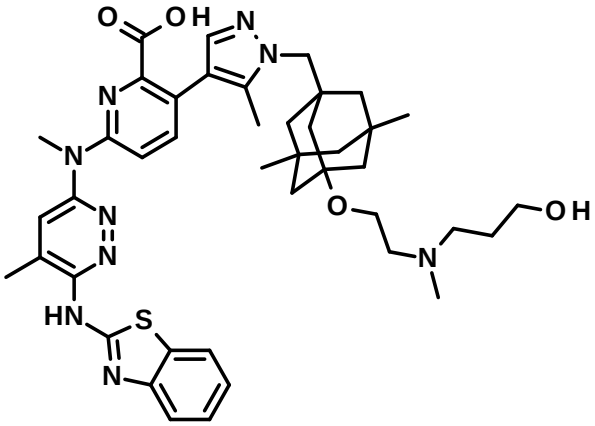
<u>Ejemplo 275:</u> ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-(4-hidroxibutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



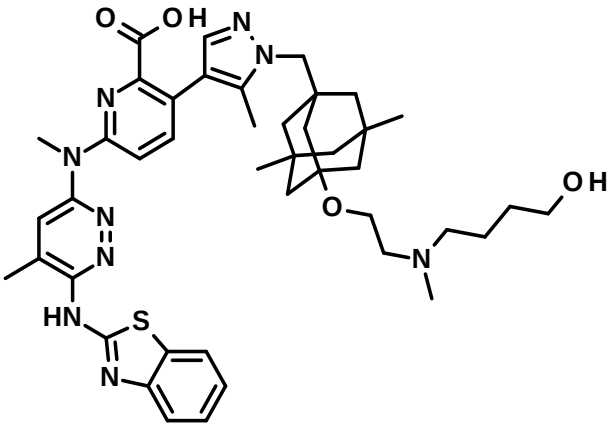
Ejemplo 276: **ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-piperazin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico**



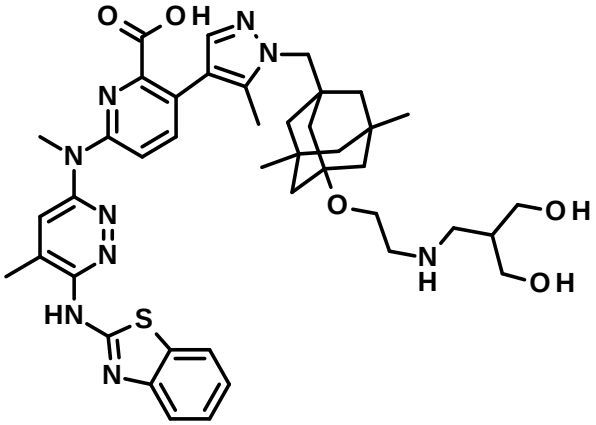
Ejemplo 277: **ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-[3-hidroxipropil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico**



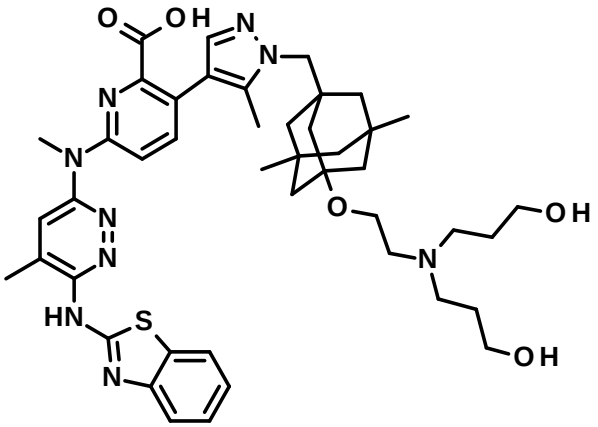
Ejemplo 278: **ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-[4-hidroxibutil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico**



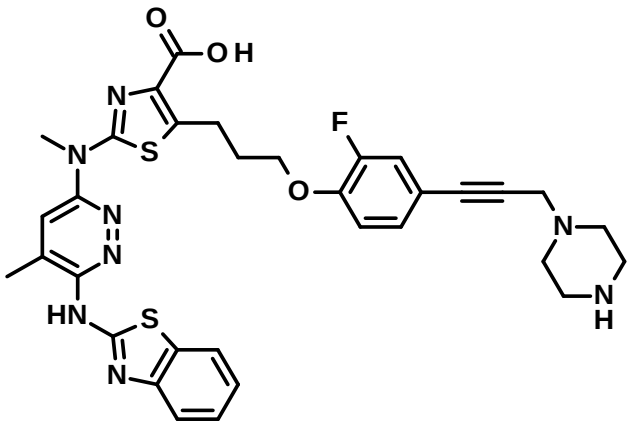
Ejemplo 279: **ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico**



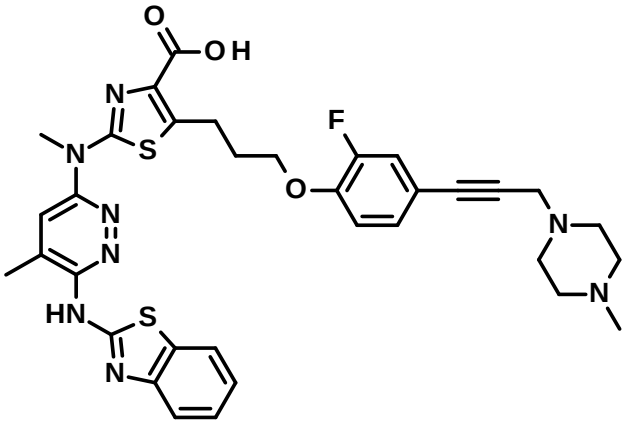
Ejemplo 280: **ácido 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-[bis(3-hidroxipropil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico**



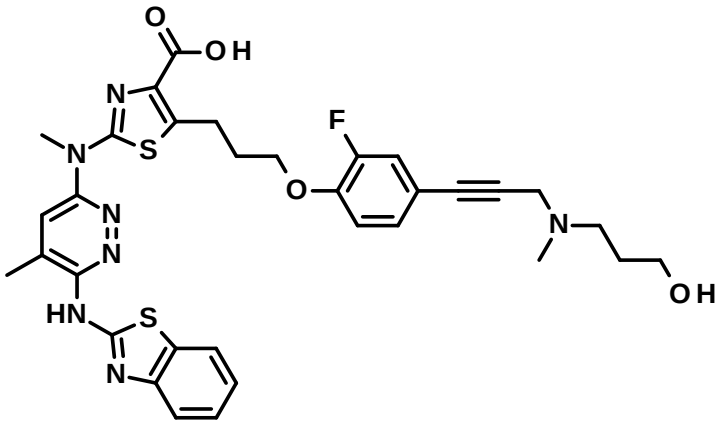
<u>Ejemplo 281:</u> ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-piperazin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



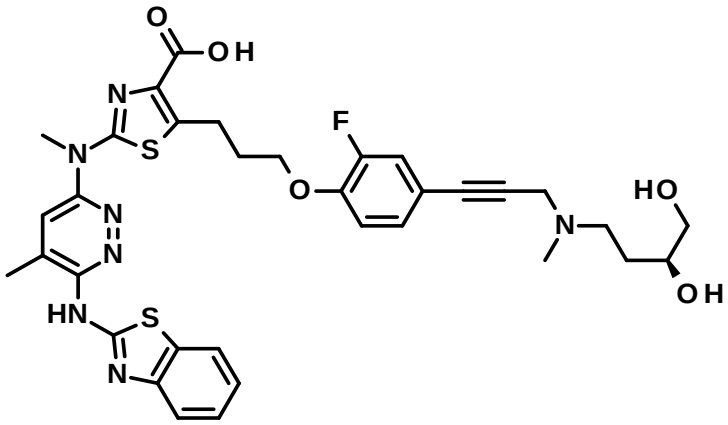
<u>Ejemplo 282:</u> ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



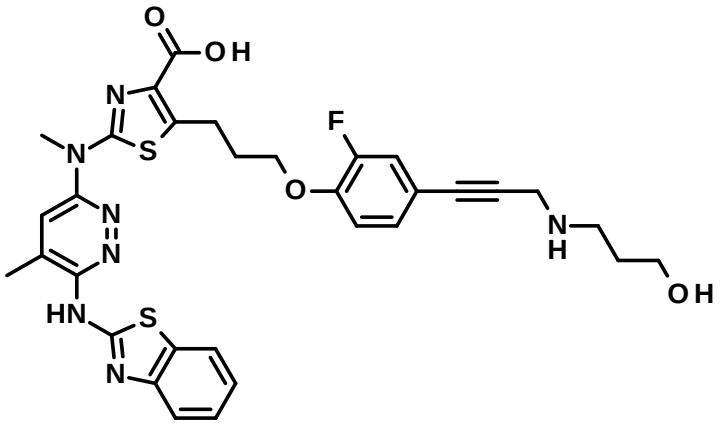
Ejemplo 283: **ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[3-hidroxipropil(metil)amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico**



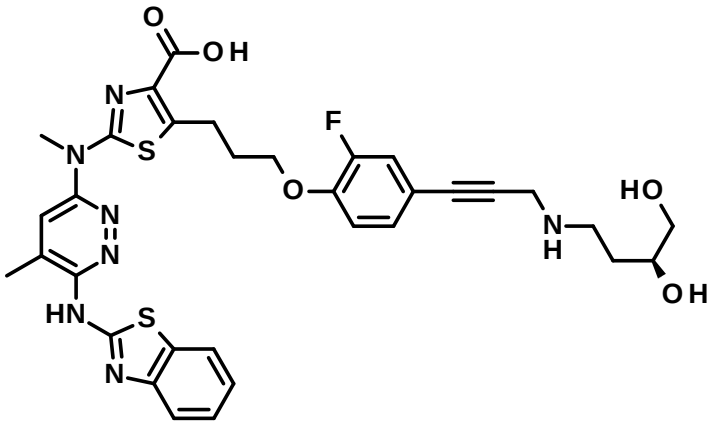
Ejemplo 284: **ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-[[(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]-metil-amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico**



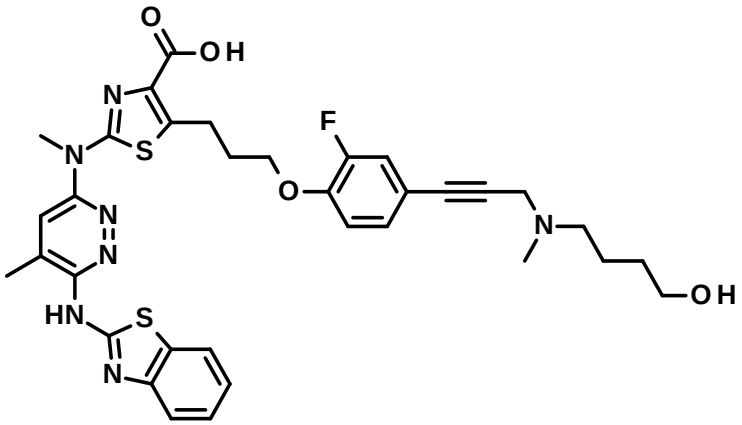
Ejemplo 285: **ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-hidroxipropilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico**



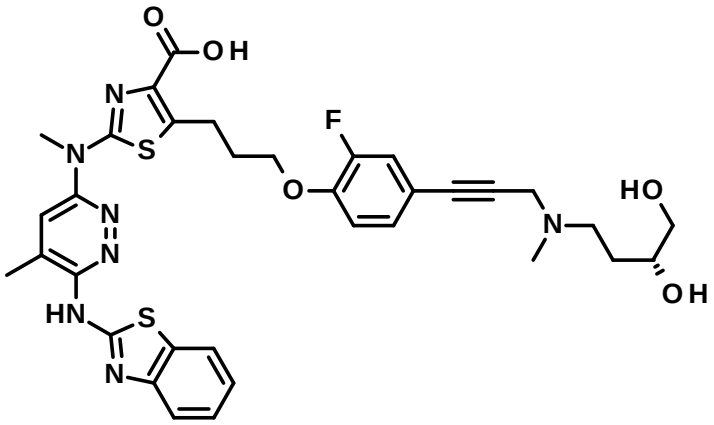
Ejemplo 286: **ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-[[(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico**



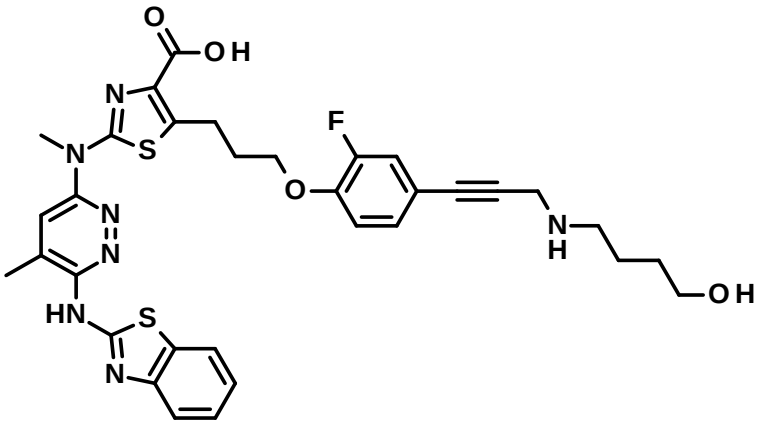
Ejemplo 287: **ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[4-hidroxibutil(metil)amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico**



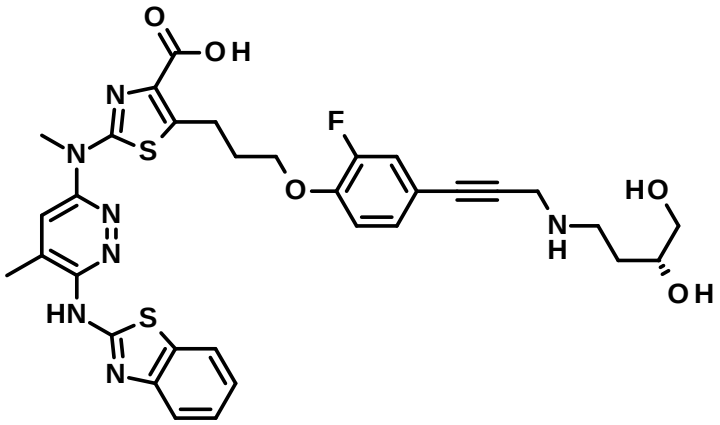
<u>Ejemplo 288</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-[[(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]-metil-amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Ejemplo 289</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-hidroxibutilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



<u>Ejemplo 290</u>: ácido 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-[[(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico


O
O H
N
S
N
F
O
HO
N
H
N
N
HN
S
N
O H

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO A: Datos del Ensayo de Polarización de la Fluorescencia

La polarización de la fluorescencia mide la rotación de una especie fluorescente en disolución, cuanto mayor es la molécula más polarizada será la emisión de la fluorescencia.

La sonda Fluoresceína-betaAla-Ahx-AREIGAQLRRMADDLNAQY-OH basada en PUMA fluorescente (número de acceso primario UniProtKB® Q9BXH1 – SEQ ID:01) de Biopeptides se une a GST(1–218)–(FACTOR_XA)–*hs*BCLXL(2–209) que tiene una secuencia de aminoácidos (SEQ ID:02):

[MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPY
YIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDF
ETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCL
DAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLIEGRGIPE
FEFSQSNRELVVDFLSYKLSQKGYSWSQFSDVEENRTEAPEGTESEMETPSAINGNPS
WHLADSPAVNGATGHSSSLDAREVIPMAAVKQALREAGDEFELRYRRAFSDLTSQL
HITPGTAYQSFEQVVNELFRDGVNWGRIVAFFSFGGALCVESVDKEMQVLVSRIAAW
MATYLNDHLEPWIQENGGWDTFVELYGNNAAAESRKGQER] (GST número de acceso primario UniProtKB® P08515 y BCLXL número de acceso primario UniProtKB® Q07817-1),

lo que da lugar a un incremento en la anisotropía. Si se añade un compuesto que se une competitivamente al mismo sitio que la sonda, liberándola de esta manera, la anisotropía disminuye debido a la cantidad incrementada de sonda libre.

Se preparó una dilución seriada de 11 puntos de cada compuesto en DMSO, las condiciones finales del tampón fueron ácido 4-(2-hidroxietil)-l-piperazinaetanosulfónico [HEPES] 10 mM, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05%, pH 7,4 y DMSO al 5%. La concentración final de proteína en el ensayo fue 20 nM con la sonda fluorescente presente a 10 nM. Los experimentos se incubaron durante 2 horas a 23 °C antes de medir la polarización de la fluorescencia en un lector de placas Biotek SynergyNeo (Excitación 485nm, emisión 525nm, lecturas paralelas y perpendiculares). Las curvas de respuesta a la dosis se representaron gráficamente con el software XL-Fit usando un Modelo Logístico de 4 Parámetros (Modelo de Respuesta a la Dosis Sigmoidal) y se determinaron las concentraciones inhibidoras que proporcionaron un incremento del 50% en la intensidad de la fluorescencia (CI_{50}). Los valores de K_I se

determinaron a partir de los valores de CI_{50} según Cer *et al*, *Nucleic Acids Res*, 2009, jul 1;37(WebServer issue): W441-W445.

Los resultados se resumen en la **Tabla 1**. Muestran que los compuestos de la invención inhiben la interacción entre la proteína Bcl-xL y el péptido fluorescente descrito anteriormente en la presente memoria.

Tabla 1

Ejemplo	Ki (M)
1	3,1E-08
2	3,3E-07
3	1,9E-09
4	9,1E-07
5	1,8E-07
6	4,9E-07
7	7,2E-08
8	8,7E-08
9	4,0E-09
10	4,1E-07
11	6,0E-07
12	2,7E-08
13	3,8E-09
14	3,2E-09
15	3,7E-08
16	5,2E-08
17	2,2E-08
18	7,8E-08
19	3,0E-08
20	3,9E-08
21	7,5E-09
22	2,9E-09
23	4,0E-08
24	1,4E-07
25	9,9E-07
26	6,5E-06
27	3,1E-07
28	1,3E-07
29	3,3E-08
30	8,1E-08
31	2,6E-09
32	2,6E-07
33	6,4E-08
34	8,9E-09
35	5,9E-08
36	2,8E-08
37	1,5E-08
38	2,5E-04
39	5,4E-08
40	2,0E-08
41	3,7E-08
42	4,7E-09
43	1,9E-08
44	6,9E-08
45	1,4E-08
46	1,9E-07
47	2,3E-08
48	1,9E-06
49	8,1E-09
50	1,2E-09
51	6,4E-08
52	9,0E-08
53	1,5E-08
54	1,4E-09
55	8,2E-08
56	> 1E-05
57	3,5E-07
58	4,9E-08
59	< 1E-09
60	1,5E-09
61	< 1E-09
62	< 1E-09

63	< 1E-09
64	3,1E-08
65	< 1E-09
66	1,9E-09
67	< 1E-09
68	5,7E-09
69	4,2E-09
70	3,0E-08
71	> 1E-05
72	1,6E-07
73	< 1E-09
74	1,1E-09
75	< 1E-09
76	< 1E-09
77	1,1E-07
78	1,1E-07
79	9,2E-08
80	8,1E-08
81	1,6E-08
82	< 1E-09
83	3,2E-07
84	4,9E-08
85	< 1E-09
86	1,6E-07
87	5,3E-07
88	2,8E-09
89	1,6E-07

90	< 1E-09
91	6,4E-09
92	6,8E-08
93	6,8E-09
94	6,7E-08
95	2,4E-08
96	2,2E-07
97	1,3E-07
98	2,3E-09
99	2,4E-06
100	1,6E-09
101	< 1E-09
102	2,2E-07
103	1,4E-08
104	1,6E-08
105	3,8E-07
106	2,7E-08
107	1,3E-07
108	< 1E-09
109	< 1E-09
119	< 1E-09
123	< 1E-09
124	< 1E-09
127	< 1E-09
130	< 1E-09
134	< 1E-09
138	2,9E-08

139	6,4E-07
140	< 1E-09
141	< 1E-09
142	5,0E-08
143	6,2E-08
144	< 1E-09
145	1,8E-07
146	< 1E-09
149	1,3E-07
150	< 1E-09
151	< 1E-09
156	8,9E-07
157	1,2E-06
158	4,7E-08
159	1,8E-07
160	2,2E-07
161	< 1E-09
163	< 1E-09
164	< 1E-09
165	< 1E-09
166	< 1E-09
167	< 1E-09
168	< 1E-09
169	< 1E-09
170	< 1E-09
171	< 1E-09
172	< 1E-09

EJEMPLO B: Datos del Ensayo AlphaLISA

El ensayo AlphaLISA mide un incremento en la señal alfa después de la unión de GST(1–218)–(FACTOR_XA)–*hs*BCLXL(2–209) biotinilado (SEQ ID:02 - GST número de acceso primario UniProtKB® P08515 y BCLXL número de acceso primario UniProtKB® Q07817-1) acoplado con un lecho donante Alfa marcado con Estreptavidina al péptido marcado en el extremo N derivado de BIM (Fluoresceína-betaAla-Ahx- SEQ ID:05, en donde SEQ ID:05 es DMRPEIWIAQELRRIGDEANAYYARR) acoplado a un lecho aceptor Anti-FTIC AlphaLISA.

GST(1–218)–(FACTOR_XA)–*hs*BCLXL(2–209) se biotiniló en tampón fosfato 50mM usando un exceso de 20 veces de EZ Link NHS-LC-Biotina (thermoFisher número de catálogo 21336) toda la noche a 4 °C.

La adición de un compuesto que se une competitivamente al mismo sitio que el péptido dará lugar a una disminución en la señal Alfa del complejo disponible lecho donante-proteína-péptido-lecho aceptor, debido al desplazamiento del péptido.

Se preparó una dilución seriada de 11 puntos de cada compuesto en DMSO, las condiciones finales del tampón fueron ácido 4-(2-hidroxietil)-l-piperazinaetanosulfónico [HEPES] 10 mM, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05%, pH 7,4 y DMSO al 4%. La concentración final de proteína en el ensayo fue 20pM con el péptido presente a 1 nM). Los lechos Alfa se usaron a una concentración final de 5ug/mL. Los experimentos se incubaron durante toda la noche a 23 °C después de la adición de los lechos aceptores. Finalmente, se añade el lecho donante y se incuba durante 2 horas a 23 °C antes de medir la señal Alfa en un lector de placas Biotek Synergy2 (Excitación 680nm, emisión 615nm). Las curvas de respuesta a la dosis se representaron gráficamente con el software XL-Fit usando un Modelo Logístico de 4 Parámetros (Modelo de Respuesta a la Dosis Sigmoidal) y se determinaron las concentraciones inhibidoras que proporcionaron un incremento del 50% en la intensidad de la fluorescencia (CI_{50}).

Los resultados se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2

Ejemplo	**CI50 (M)**
3	9,6E-11
50	7,4E-12
54	2,5E-11
59	1,4E-10
60	9,6E-10
62	1,1E-10
63	1,0E-10
65	1,0E-09
73	7,7E-12
74	7,4E-11
76	7,7E-11

85	1,2E-08
89	1,5E-07
90	2,3E-11
91	5,3E-09
92	4,6E-08
93	6,4E-09
94	5,1E-08
95	2,2E-08
96	2,7E-07
97	2,1E-07
98	1,8E-09
100	3,2E-11
101	2,2E-12
108	6,6E-12
109	1,1E-11
110	4,8E-10
111	2,7E-08
112	2,8E-11
113	2,8E-11
114	5,5E-12
115	8,9E-11
116	1,7E-11
117	9,9E-12
118	1,8E-11

119	6,0E-12
120	9,9E-11
121	5,8E-11
122	9,8E-12
123	4,0E-12
124	7,6E-12
125	8,6E-09
126	2,3E-11
127	6,6E-12
128	1,3E-11
130	5,4E-12
131	2,7E-09
132	7,7E-09
133	8,9E-09
134	5,3E-12
135	3,9E-09
136	7,7E-09
137	2,7E-10
138	1,1E-08
139	2,7E-07
140	2,4E-11
141	1,4E-11
142	1,0E-08
143	2,2E-08

144	1,4E-11
145	1,9E-07
146	2,2E-11
147	7,1E-12
148	5,7E-12
150	1,3E-11
151	5,0E-12
152	2,3E-09
153	8,0E-08
161	3,2E-11
162	1,9E-09
163	1,8E-10
164	7,1E-12
165	1,9E-11
166	9,2E-12
167	1,3E-11
168	1,2E-11
169	9,9E-12
170	1,4E-11
171	1,3E-11
172	7,8E-12
173	7,9E-12
174	6,0E-10

EJEMPLO C: Datos del Ensayo de Apantallamiento

El ensayo de apantallamiento de la fluorescencia mide el cambio en la intensidad de la fluorescencia de la proteína BCL-xL marcada con Cy5 en el extremo C, His–His–(EK)–*hs***BCLXL**(2–197)[N197C] (número de acceso primario UniProtKB® Q07817-1) que tiene una secuencia de aminoácidos (SEQ ID:03):

[MHHHHHHHHGATGSTAGSGTAGSTGASGASTGGTGATHHHHHHHHHDDDDKSPMGSQSN RELVVDFLSYKLSQKGYSWSQFSDVEENRTEAPEGTESEMETPSAINGNPSWHLADSPAVN GATGHSSSLDAREVIPMAAVKQALREAGDEFELRYRRAFSDLTSQLHITPGTAYQSFEQVVN ELFRDGVNWGRIVAFFSFGGALCVESVDKEMQVLVSRIAAWMATYLNDHLEPWIQENGG WDTFVELYG] que está unido en la región C terminal al aminoácido X que corresponde a una cisteína marcada en el azufre con Sulfo-Cianina5 de Lumiprobe GmbH número de catálogo 13380,

después de la unión de un péptido marcado en el extremo C derivado de PUMA (número de acceso primario UniProtKB® Q9BXH1) que tiene una secuencia de aminoácidos (SEQ ID:04): [QWAREIGAQLRRMADDLNAQY] que está unido en la región C terminal al aminoácido X' donde X' es cisteína marcada en el azufre con TQ5WS de AAT Bioquest número de catálogo 2079.

La adición de un compuesto que se une competitivamente al mismo sitio que el péptido dará lugar a un incremento en la intensidad de la fluorescencia de la proteína debido al desplazamiento del apantallador de la fluorescencia.

Se preparó una dilución seriada de 11 puntos de cada compuesto en DMSO, las condiciones finales del tampón fueron ácido 4-(2-hidroxietil)-l-piperazinaetanosulfónico [HEPES] 10 mM, NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05%, pH 7,4 y DMSO al 5%. La concentración final de proteína en el ensayo fue 1 nM con el péptido presente a 400 nM. Los experimentos se incubaron durante 2 horas a 23 °C antes de medir la intensidad de la fluorescencia en un lector de placas Biotek SynergyNeo (Excitación 620nm, emisión 680nm). Las curvas de respuesta a la dosis se representaron gráficamente con el software XL-Fit usando un Modelo Logístico de 4 Parámetros (Modelo de Respuesta a la Dosis Sigmoidal) y se determinaron las concentraciones inhibidoras que proporcionaron un incremento del 50% en la intensidad de la fluorescencia (CI_{50}). Los valores de K_I se determinaron a partir de los valores de CI_{50} según Cer *et al, Nucleic Acids Res*, 2009, jul 1;37(WebServer issue): W441-W445.

Los resultados se resumen en la **Tabla 3**.

Tabla 3

Ejemplo	Ki (M)
50	4,4E-12
62	6,0E-12
73	2,8E-12
74	6,1E-12
101	5,2E-13
108	5,9E-13
109	1,1E-12
114	1,1E-11
116	8,6E-12
117	6,6E-12
118	3,3E-11
119	5,5E-13
122	3,0E-12
123	8,4E-13
124	1,7E-12
127	6,8E-13
128	2,8E-11
130	3,7E-13
134	1,0E-12
141	5,5E-12
144	3,9E-12
146	1,2E-12
147	9,7E-12
148	1,2E-12
150	1,7E-12
151	8,5E-13
163	2,0E-11
164	1,9E-12
165	5,9E-12
166	2,6E-12
167	2,9E-12
168	2,6E-12
169	4,4E-12
170	5,0E-12
171	3,5E-12
172	2,6E-12
173	3,3E-12
174	4,3E-11
175	1,1E-12
176	1,1E-12
177	3,0E-12
178	7,4E-12
179	6,8E-12
180	5,2E-12
181	4,3E-12
182	7,4E-12
183	7,8E-12
184	3,6E-12
185	1,2E-12
186	1,0E-12
187	2,5E-12
188	1,8E-12
189	2,4E-12
190	3,2E-12
191	2,8E-12
192	2,9E-12
193	1,5E-12
194	3,2E-12
195	1,8E-12
196	9,0E-13
197	1,3E-12
198	7,3E-12
199	1,0E-12
200	7,7E-12
201	1,9E-12
202	8,9E-13
203	2,2E-12
204	6,0E-12
205	2,3E-12
206	9,0E-12
207	3,7E-12
208	8,8E-12
209	2,3E-11
210	8,5E-13
211	6,5E-12
212	1,0E-12
213	1,5E-12

214	4,0E-12
215	3,9E-12
216	4,0E-12
217	4,1E-12
218	1,2E-12
219	8,2E-13
220	3,5E-12
221	1,7E-12
222	1,4E-12
223	1,8E-12
224	2,0E-12
225	3,5E-12
226	5,3E-12

227	3,5E-12
228	2,2E-10
229	1,4E-12
230	1,4E-12
231	1,3E-12
232	1,7E-12
233	4,3E-12
234	1,6E-12
235	1,1E-12
237	1,8E-12
238	4,5E-12
239	2,7E-12
240	7,3E-12

241	9,4E-12
242	7,8E-12
243	5,0E-12
247	1,2E-12
250	2,2E-12
253	7,0E-11
267	1,6E-11
268	2,5E-12
269	2,7E-12
270	3,0E-12
271	3,3E-12
272	2,3E-12

Los resultados de las Tablas 1-3 muestran que los compuestos de la invención son inhibidores potentes de la proteína Bcl-xL.

EJEMPLO D: Efecto de los inhibidores de Bcl-xL en la viabilidad de las células MOLT-4 o H146 usando el ensayo de MTT

El ensayo colorimétrico de MTT se basa en la reducción mitocondrial de la sal de tetrazolio por las células vivas. El número de células viables es proporcional a la producción de sales de formazán, lo que puede leerse espectrofotométricamente a 540 nm.

Las células MOLT-4 y H146 se adquirieron en ATCC y se cultivaron en RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino inactivado con calor al 10%, penicilina (100 IU/ml), estreptomicina (100 µg/ml) y L-glutamina (2 mM). Las células se cultivaron a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía CO_2 al 5%. Las células se sembraron en placas de 96 micropocillos (150µL por pocillo) y se expusieron a los compuestos durante 48h (diluidos de forma seriada 3,16 veces; 9 concentraciones cada uno, triplicados). Al final del tiempo de incubación, se añadieron 15µL de disolución de MTT (5mg/ml) por pocillo y las células se incubaron durante otras 4h. Después, se añadieron 100µL de Dodecil Sulfato de Sodio al 10% (SDS)/HCl 10mM por pocillo y la placa se incubó toda la noche, antes de la

medición de la densidad óptica a 540 nm. Las CI_{50} se calcularon usando el ajuste de la curva estándar de cuatro parámetros. La CI_{50} se define como la concentración de compuesto a la que la señal de MTT se reduce hasta el 50% de la medida para el control. Los resultados representan la media de al menos 2 experimentos independientes y se presentan en la **Tabla 4** a continuación.

Tabla 4

Ejemplo	H146 CI50 (M)	MOLT-4 CI50 (M)
1	>1,5E-05	#N/A
2	1,25E-05	#N/A
3	4,2E-08	9E-08
5	8,21E-06	#N/A
6	>=1,49E-05	#N/A
7	>1,5E-05	#N/A
8	1,05E-05	#N/A
9	2,07E-07	2,32E-06
10	8,31E-06	#N/A
12	9,13E-07	1,62E-06
13	2,92E-07	2,23E-06
14	2,11E-06	#N/A
15	>1,5E-05	#N/A
16	8,04E-06	#N/A
17	1,34E-05	7,88E-06
18	>1,5E-05	#N/A
19	>=1,28E-05	#N/A
20	3,35E-06	7,21E-06
21	9,58E-06	#N/A
22	2,13E-06	#N/A
23	>=1,27E-05	1,3E-05
24	6,93E-06	3,31E-06
25	3,18E-06	7,13E-06
26	>1,5E-05	>1,5E-05
27	>1,5E-05	>1,5E-05
28	>1,5E-05	>1,5E-05
29	>1,5E-05	>1,5E-05
30	>1,5E-05	8,67E-06
31	4,19E-06	2,34E-06
32	>=7,42E-06	1,33E-05
33	4,37E-06	6,25E-06
34	5,32E-06	3,89E-06
35	2,33E-06	3,7E-06
36	1,99E-06	3,47E-06
37	1,1E-05	7,39E-06
38	>1,5E-05	>1,5E-05
39	>1,5E-05	>1,5E-05
40	3,8E-06	1,49E-06
41	>=9,76E-06	>1,5E-05
42	2,04E-06	1,02E-06

44	>1,5E-05	>1,5E-05
45	>=1,18E-05	1,17E-05
46	>1,5E-05	>1,5E-05
47	>=9,62E-06	>1,5E-05
49	>1,5E-05	>1,5E-05
50	2,84E-09	4,62E-10
51	>1,5E-05	>1,5E-05
52	1,3E-05	8,36E-06
53	1,65E-06	7,01E-07
54	3,52E-08	5,07E-09
56	>1,5E-05	>1,5E-05
57	1,34E-05	>1,5E-05
58	>1,5E-05	>1,5E-05
59	2,71E-07	7,61E-08
60	5,8E-06	2,74E-06
61	5,93E-07	1,92E-07
62	4,66E-09	4,44E-10
63	2,05E-07	8,53E-08
64	2,24E-08	3,59E-06
65	8,65E-07	2,36E-07
66	1,16E-06	5,27E-07
67	7,1E-07	7,54E-07
68	2,6E-06	2,79E-07
69	6,86E-07	4,46E-07
70	>1,5E-05	>=1,16E-05
71	>1,5E-05	>1,5E-05

73	4,8E-09	1,51E-09
74	6,78E-09	6,72E-09
75	>1,5E-05	2,92E-06
76	1,13E-08	2,37E-09
77	>=1,49E-05	6,59E-06
78	>1,5E-05	>1,5E-05
82	9,88E-08	6,83E-08
83	>1,5E-05	>1,5E-05
84	>1,5E-05	7,57E-06
85	>1,5E-05	>1,5E-05
86	>=1,24E-05	1,46E-05
87	>1,5E-05	>1,5E-05
88	1,1E-05	1,61E-06
89	>1,5E-05	1,31E-05
90	2,01E-07	2,33E-08
91	5,39E-06	1,13E-06
92	>1,5E-05	>1,5E-05
93	>1,5E-05	9,4E-06
94	4,07E-06	>=1E-05
95	9,27E-06	5,01E-06
98	>1,5E-05	>1,5E-05
100	3,86E-08	1,26E-08
101	1,19E-06	4,83E-07
102	>1,5E-05	>1,5E-05
105	>1,5E-05	>1,5E-05
106	>1,5E-05	>1,5E-05

108	2,23E-08	4,67E-08
109	6,38E-09	1,98E-08
112	3,09E-08	7,75E-08
113	1,3E-08	2,57E-08
114	1,58E-09	3,81E-09
115	>1,5E-07	>1,5E-07
116	1,91E-08	3,06E-09
117	4,96E-08	4,86E-07
118	3,26E-08	0,000000096
119	2,14E-08	9,74E-08
120	2,8E-07	5,57E-07
122	5,14E-08	0,00000028
123	6,25E-09	1,65E-08
124	5,06E-08	1,92E-08
127	9,04E-09	1,13E-08
128	2,08E-08	1,81E-08
130	2,01E-07	1,08E-07
134	1,91E-09	7,83E-10
135	5,29E-06	3,24E-06
137	3,2E-07	6,14E-08
140	1,42E-07	2,34E-08
144	1,45E-07	4,3E-07
146	9,71E-07	6,68E-07
150	1,68E-08	1,36E-07
151	#N/A	1,94E-07
161	3,02E-08	3,23E-09

162	6,59E-06	3,17E-06
163	1,04E-06	9,62E-08
164	3,46E-08	1,29E-08
165	2,11E-07	4,3E-07
166	1,42E-07	1,72E-07
167	4,32E-07	4E-07
168	#N/A	1,78E-07
169	7,91E-08	1,06E-07
170	1,56E-07	1,54E-07
171	1,1E-07	4,11E-07
172	4,02E-08	1,6E-07
173	2,08E-07	1,27E-07
174	1,26E-05	1,66E-06
175	7,5E-08	2,04E-07
176	1,24E-07	7,62E-08
177	3,63E-08	0,000000225
182	1,99E-07	1,29E-07
183	1,87E-07	4,65E-08
184	1,07E-07	1,84E-07
185	7E-09	1,68E-08
186	1,69E-08	8,53E-08
187	2,34E-07	1,03E-07
188	5,44E-09	3,41E-08
189	9,48E-08	1,71E-07
190	7,83E-08	5,49E-08
191	8,38E-08	2,2E-06

192	1,19E-08	9,64E-08
193	6,5E-08	9,25E-08
194	2,7E-08	1,29E-07
195	5,25E-07	5,29E-07
196	1,62E-06	8,79E-07
197	4,39E-08	#N/A
198	1,42E-08	1,59E-09
199	6,41E-08	2,59E-08
200	1,15E-07	6,95E-07
201	7,53E-08	4,17E-07
202	7,48E-08	6,11E-07
203	3,9E-09	7,53E-10
204	7,3E-09	7,03E-10
205	<=5,93E-09	3,74E-10
206	1,5E-08	1,48E-09
207	1,08E-06	3,28E-06
208	7,33E-09	7,53E-10
210	2,14E-08	2,03E-08
211	6,68E-08	4,84E-07
212	3,24E-06	2,88E-06
213	7,28E-08	9,36E-08
214	2,67E-08	2,25E-08
215	1,74E-07	4,06E-07
216	2,22E-07	1,46E-07
217	8,62E-08	1,8E-07
218	8,91E-07	2,7E-07

219	1,29E-07	1,27E-06
220	2,21E-07	9,84E-07
221	9,44E-08	2,95E-08
222	3,24E-08	6,1E-08
223	7,46E-09	3,13E-09
224	1,16E-06	2,18E-06
225	3,51E-07	1,08E-06
226	#N/A	7,52E-07
227	#N/A	8,02E-07
228	>3E-05	#N/A
229	4,37E-07	1,64E-06
230	1,38E-06	2,18E-06
231	1,61E-06	1,19E-06
233	2,55E-09	8,79E-10
234	1,5E-08	3,8E-09
235	4,13E-07	4,13E-07
237	#N/A	7,5E-07
238	#N/A	1,49E-07
239	#N/A	3,14E-07
240	#N/A	1,32E-06
241	#N/A	1,19E-06
242	#N/A	5,25E-07
243	#N/A	1,12E-07
247	#N/A	2,81E-09
250	#N/A	2,46E-10
253	#N/A	3,17E-08

267	#N/A	4,38E-08
268	#N/A	2,55E-10
269	#N/A	1,82E-10
270	#N/A	1,99E-10

271	#N/A	3,08E-08
272	#N/A	2,84E-10

Estos datos muestran que la mayoría de estos compuestos son activos en células y pueden inducir una disminución dependiente de la dosis en la viabilidad de las líneas celulares H146 y Molt-4.

EJEMPLO E: Estudio de la farmacodinámica y de la regresión tumoral

Los efectos terapéuticos y farmacodinámicos *in vivo* de moléculas pequeñas dirigidas a Bcl-xL se determinaron en el modelo MOLT-4 de Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T (T-ALL) después de la administración intravenosa (IV). Los compuestos ensayados se formularon en Hidroxipropil-β-Ciclodextrina al 20%/Cloruro de Hidrógeno 25 mM (HPBCD/HCl).

Materiales y métodos

Las células MOLT-4 (ATCC No. CRL-1582) se cultivaron en RPMI suplementado con FBS al 10%. Las células se resuspendieron en matrigel al 50% (BD Biosciences) y se inocularon subcutáneamente 0,1 mL que contenían $5x10^6$ células en el flanco derecho de ratones NOD SCID hembras (Charles River). Para los estudios de eficacia, cuando los tumores alcanzaron el volumen apropiado, los ratones se aleatorizaron (8 animales por grupo) usando el software Easy stat. El vehículo control (HPBCD/HCl), el Ejemplo 73 (3,75 o 7,5 mg/kg) o el Ejemplo 100 (3,75 mg/kg) se inyectaron IV (dos veces a la semana durante 3 semanas - Q3D6). El peso corporal de los ratones se monitorizó tres veces a la semana y el tamaño tumoral se midió usando calibradores electrónicos. El volumen tumoral se estimó midiendo los diámetros del tumor mínimo y máximo usando la fórmula: (diámetro mínimo)^2(diámetro máximo)/2. Al final del ciclo de tratamiento (día 17), la inhibición del crecimiento tumoral se calculó usando la fórmula:

$$\left(1-\frac{\text{Mediana (TV en Dx en el grupo tratado)}}{\text{Mediana (TV en Dx en el grupo control)}}\right)\times 100$$

La respuesta se evaluó como sigue: CR (Respuesta Completa) si el tamaño tumoral era ≤25mm^3 para al menos tres mediciones consecutivas, PR (Respuesta Parcial) si el tamaño tumoral estaba

comprendido entre 25mm^3 y la mitad del tamaño de partida para al menos tres mediciones consecutivas. Los ratones se sacrificaron en la primera medición en la que el volumen tumoral superó 2.000 mm^3 o cuando aparecieron los primeros signos de deterioro de la salud del animal.

Para los estudios farmacodinámicos, cuando los tumores alcanzaron el volumen apropiado, los ratones se aleatorizaron (3 animales por grupo) usando el software Easy stat. El vehículo control (HPBCD/HCl) o las moléculas pequeñas dirigidas a Bcl-xL se inyectaron IV (una vez al día - QD) a 7,5 mg/kg. Las muestras tumorales se recogieron 6 h después de la dosificación y se lisaron (HEPES 10 mM pH 7,4, KCl 142,5 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, NP40 al 1%, mezclas de inhibidores de proteasas y fosfatasas – Calbiochem). Los lisados aclarados se prepararon para inmunodetección de PARP y Caspasa 3 escindidas usando el kit de lisado de células completas apoptosis panel de MSD (MSD) en placas de 96 pocillos según las instrucciones del fabricante, y se analizaron en el QuickPlex SQ 120. Las muestras de sangre completa se analizaron en el Analizador Hematológico Coulter Ac•T diff (Beckman Coulter).

Todos los experimentos se llevaron a cabo según las regulaciones francesas vigentes después de la aprobación por el Comité Ético del Servier Research Institute (IdRS). Los ratones NOD SCID se mantuvieron según las directrices institucionales.

Resultados

La eficacia del Ejemplo 73 y del Ejemplo 100 en los xenoinjertos de MOLT-4 se ilustra en la **Tabla 5**. El tratamiento empezó 12 días después de la inoculación de las células tumorales (tamaño promedio: 214 mm^3). El vehículo (HPBCD/HCl), el Ejemplo 73 (3,75 y 7,5 mg/kg) o el Ejemplo 100 (3,75 mg/kg) se dosificaron IV cada 3 días para un total de 6 administraciones.

En el día 17 después del inicio del tratamiento, la Inhibición del Crecimiento Tumoral (%TGI) del Ejemplo 73 fue del 56,9% a 3,75 mg/kg y del 83,3% a 7,5 mg/kg ($p<0,05$), como se representa en la **Tabla 5**. En el mismo punto de tiempo, el %TGI inducido por el Ejemplo 100 a 3,75 mg/kg fue del 64,6% ($p<0,05$).

No se observó una pérdida de peso clínicamente relevante debida al tratamiento.

<u>Tabla 5:</u> Inhibición del crecimiento del tumor MOLT-4 después del tratamiento con el Ejemplo 73 (3,75 y 7,5 mg/kg, administrado IV, Q3D6) o el Ejemplo 100 (3,75 mg/kg, administrado IV, Q3D6).

Compuesto ensayado	Dosis (mg/kg)	%TGI (día 17)
Ejemplo 73	3,75	56,9*
Ejemplo 73	7,5	83,3*
Ejemplo 100	3,75	64,6*

*valor p <0,05 comparado con el grupo control.

El efecto de las moléculas pequeñas dirigidas a Bcl-xL en la inducción de la apoptosis en las células tumorales MOLT-4 y el número de plaquetas circulantes se ilustra en la **Tabla 6**. El tratamiento empezó 18 días después de la inoculación de las células tumorales (tamaño promedio: 349 mm^3). El vehículo (HPBCD/HCl), el Ejemplo 74, el Ejemplo 76 y el Ejemplo 73 (7,5 mg/kg) se dosificaron una vez IV y las muestras se recogieron 6 h después. Todos los compuestos mostraron una inducción de los marcadores de la apoptosis, concretamente escisión de PARP escindida (entre 14,2 – 26,6 veces sobre el control) y Caspasa 3 escindida (entre 4,7 – 5,1 veces sobre el control). Además, dado el papel bien descrito de Bcl-xL en la regulación de la vida útil de las plaquetas, todos los compuestos ensayados causaron una reducción significativa en los números de plaquetas (hasta el 2 – 4% de los valores control).

Tabla 6: PARP Escindida y Caspasa 3 Escindida en células tumorales y pérdida de plaquetas en ratones NOD SCID hembra injertados con MOLT-4 6 h después del tratamiento con los compuestos indicados a 7,5 mg/kg, administrados IV.

Compuesto ensayado	Dosis (mg/kg) y ruta	Punto de tiempo (h)	PARP escindida (veces de incremento sobre el control)	Caspasa 3 escindida (veces de incremento sobre el control)	Recuento de plaquetas ($x10^3/\mu l$)	% de plaquetas remanentes (*vs* vehículo)
Ejemplo 74	7,5, IV	6	17,1	5,1	18	2
Ejemplo 76	7,5, IV	6	14,2	4,9	40	3
Ejemplo 73	7,5, IV	6	21,4	4,7	51	4

En conclusión, mostramos aquí que las moléculas pequeñas dirigidas a Bcl-xL descritas en los Ejemplos 73, 74, 76 y 100 son activas *in vivo* después de la administración intravenosa. Observamos regresión tumoral, inducción de la apoptosis en las células tumorales y una fuerte reducción en las plaquetas circulantes, de acuerdo con el papel descrito previamente de Bcl-xL en el control de la apoptosis y en la regulación de la vida útil de las plaquetas (Youle y Strasser, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008 ene;9(1):47-59; Zhang *et al.*, *Cell Death Differ.* 2007 mayo;14(5):943-51; Mason *et al.*, *Cell* 2007 mar 23;128(6):1173-86). Además, no se observó una pérdida de peso clínicamente relevante después del tratamiento con dosis eficaces y la pérdida de plaquetas se recuperó después de la interrupción del tratamiento (datos no mostrados). Conjuntamente, estos datos indican que hay un margen terapéutico posible para el uso de estas moléculas pequeñas dirigidas a Bcl-xL en el tratamiento del cáncer.

EJEMPLO F: Perfil farmacodinámico in vivo de los compuestos de fórmula (I)

El perfil farmacocinético de los compuestos de fórmula (I) se evalúa en roedores (ratón, rata) después de la ruta PO y/o IV. La formulación se selecciona sobre la base de las propiedades físico-químicas del fármaco ensayado, así como de la ruta de administración. Una única dosis del fármaco (<5mg/kg) preparada en la formulación adaptada se administra por la ruta IV (bolo o infusión de 10min) o PO (sonda nasogástrica) a animales (3 animales/ruta). Se recogen muestras de sangre de cada animal (hasta 6 muestras/animal) durante 24 h después de la dosificación y se determinan las concentraciones

plasmáticas del compuesto ensayado después de la extracción, seguido por una detección con cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masa en tándem (LC/MS-MS).

En algunos casos, se usa el siguiente protocolo experimental para determinar el perfil farmacocinético de los compuestos de la invención en la rata Wistar:

El fármaco se prepara en una formulación compuesta por una mezcla de polietilen glicol 300/Etanol anhidro/NaCl al 0,9% (40/10/50 v/v/v). La formulación se administra por la ruta IV a rata Wistar macho (3 animales) a una dosis de 0,75mg/kg (inf. de 10min, 5mL/kg). Se toman muestras de sangre a los siguientes puntos de tiempo de cada animal: final de la infusión (10min), 0,5h, 1h, 3h, 6h y 24h después de la dosificación. Se determinan las concentraciones plasmáticas del compuesto ensayado después de la extracción, seguido por una detección con cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masa en tándem (LC/MS-MS).

El límite inferior de la cuantificación es 2,5ng/mL.

Los resultados permiten clasificar a los compuestos de la invención sobre la base de su exposición plasmática, constante de la tasa de eliminación, aclaramiento y volumen de distribución con el fin de evaluar el rango terapéutico de los compuestos en el modelo animal.