

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 087**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01) **A61K 31/5025** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/4155** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) **A61P 37/02** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2020** **PCT/EP2020/071181**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2021** **WO21018858**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2020** **E 20751092 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2023** **EP 4003989**

54 Título: **Derivados de 6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazina y compuestos relacionados como inhibidores de la proteína Bcl-XL y agentes proapoptóticos para tratar el cáncer**

30 Prioridad:

29.07.2019 EP 19188749

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2024

73 Titular/es:

LES LABORATOIRES SERVIER (50.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR y
VERNALIS (R&D) LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

NOVAK, TIBOR;
DAVIDSON, JAMES EDWARD PAUL;
PACZAL, ATTILA;
STARCK, JÉRÔME-BENOIT;
KOTSCHY, ANDRÁS;
MURRAY, JAMES BROOKE;
BEDFORD, SIMON;
CHANRION, MAÏA;
COLLAND, FRÉDÉRIC;
DODSWORTH, MARK PHILIP;
HERNER, ANDRÁS;
MARAGNO, ANA LETICIA;
SANDERS, EMMA;
TIMÁRI, MÁTYÁS PÁL y
WEBB, PAUL

ES 2 975 087 T3

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

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 087**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por la
Oficina Europea de Patentes

ES 2 975 087 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazina y compuestos relacionados como inhibidores de la proteína Bcl-XL y agentes proapoptóticos para tratar el cáncer

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados de 6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-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 de interés en el tratamiento del cáncer, enfermedades inmunitarias y enfermedades autoinmunitarias.

Antecedentes de la invención

- 10 La apoptosis (muerte celular programada) es una vía evolutivamente conservada esencial para la homeostasis tisular, el desarrollo y la eliminación de las células dañadas. La desregulación de la apoptosis contribuye a enfermedades humanas, incluyendo neoplasias malignas, trastornos neurodegenerativos, enfermedades del sistema inmunitario y enfermedades autoinmunitarias (Hanahan y Weinberg, *Cell*. 4 De marzo de 2011;144(5): 646-74; Marsden y Strasser, *Annu Rev Immunol*. 2003; 21: 71-105; Vaux y Flavell, *Curr Opin Immunol*. Diciembre de 2000; 12(6): 719-24). La
- 15 evasión de la apoptosis está reconocida como una característica distintiva del cáncer, que participa tanto en el desarrollo como en la expansión sostenida de los tumores y en la resistencia a los tratamientos antineoplásicos (Hanahan y Weinberg, *Cell*. 7 De enero de 2000; 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*. 1 De agosto de 1999; 13(15): 1899-911, Youle y Strasser, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. Enero de 2008; 9(1): 47-59).
- 20

- Ante estímulos de estrés, el hecho de que una célula sobreviva o experimente apoptosis depende del grado de emparejamiento entre los miembros de la familia de Bcl-2 que promueven la muerte celular con los miembros de la familia que promueven la supervivencia celular. En su mayor parte, estas interacciones implican el acoplamiento del dominio de homología 3 (BH₃) de Bcl-2 de los miembros proapoptóticos de la familia en un surco de la superficie de los miembros prosupervivencia. La presencia del dominio de homología (BH) de Bcl-2 define la pertenencia a la familia de Bcl-2, que se divide en tres grupos principales en función 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 que 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*. Enero de 2008; 9(1): 47-59).
- 25

- La sobreexpresión de los miembros prosupervivencia de la familia de Bcl-2 es una característica distintiva del cáncer y se ha demostrado que estas proteínas desempeñan una función importante en el desarrollo tumoral, el mantenimiento tumoral y la resistencia tumoral al tratamiento antineoplásico (Czabotar *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. Enero de 2014; 15(1): 49-63). Bcl-xL (también denominado BCL2L1, de 1 similar a BCL2) se amplifica frecuentemente en el cáncer (Beroukhim *et al.*, *Nature* 18 de febrero de 2010; 463(7283): 899-905) y se ha demostrado que su
- 30 expresión se correlaciona inversamente con la sensibilidad a más de 120 moléculas terapéuticas antineoplásicas en un panel representativo de estirpes celulares de cáncer (NCI-60) (Amundson *et al.*, *Cancer Res*. 1 De noviembre de 2000; 60(21): 6101-10).
- 35

- Además, varios estudios que usaron modelos de ratones nuligénicos transgénicos y la sobreexpresión transgénica de miembros de la familia Bcl-2 pusieron de relieve la importancia de estas proteínas en las enfermedades del sistema inmunitario y las enfermedades autoinmunitarias (para una revisión, véase Merino *et al.*, *Apoptosis* abril de 2009; 14(4): 570-83. doi: 10.100/s10495-008-0308-4.PMID: 19172396). La sobreexpresión transgénica de Bcl-xL en el compartimento de linfocitos T dio como resultado una resistencia a la apoptosis inducida por glucocorticoides, radiación g y reticulación de CD3, lo que sugiere que la sobreexpresión transgénica de Bcl-xL puede reducir la apoptosis en linfocitos T en reposo y activados (Droin *et al.*, *Biochim Biophys Acta* 1 de marzo de 2004; 1644(2-3): 179-88. doi: 10.1016/j.bbamcr.2003.10.011.PMID: 14996502). En muestras de pacientes, se ha observado una expresión
- 40 persistente o elevada de proteínas antiapoptóticas de la familia de Bcl-2 (Pope *et al.*, *Nat Rev Immunol*. Julio de 2002; 2(7): 527-35. doi: 10.1038/nri846.PMID: 12094227). En particular, los linfocitos T aislados de las articulaciones de pacientes con artritis reumatoide presentaban una expresión aumentada de Bcl-xL y eran resistentes a la apoptosis espontánea (Salmon *et al.*, *J Clin Invest*. 1 De febrero de 1997; 99(3): 439-46. doi: 10.1172/JCI119178.PMID: 9022077). El uso de miméticos de BH3 también ha resultado beneficioso en modelos preclínicos de enfermedades del sistema inmunitario y enfermedades autoinmunitarias. El tratamiento con ABT-737 (Bcl-2, Bcl-xL y Bcl-w) dio como resultado una inhibición potente de la proliferación de linfocitos *in vitro*. De manera importante, los ratones tratados con ABT-737 en modelos en animales de artritis y lupus mostraron una disminución significativa de la gravedad de la enfermedad (Bardwell *et al.*, *J Clin Invest*. 1 De febrero de 1997; 99(3): 439-46. doi: 10.1172/JCI119178.PMID: 9022077). Además, se ha demostrado que ABT-737 evitaba la activación, la proliferación y la citotoxicidad *in vitro* de
- 50 linfocitos T alógenos e inhibió las respuestas alógenas de linfocitos T y B después del trasplante de piel con selectividad elevada para las células linfoides (Cippa *et al.*, *Transpl Int*. Julio de 2011; 24(7): 722-32. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01272.x. Epub 25 de mayo de 2011. PMID: 21615547).
- 55

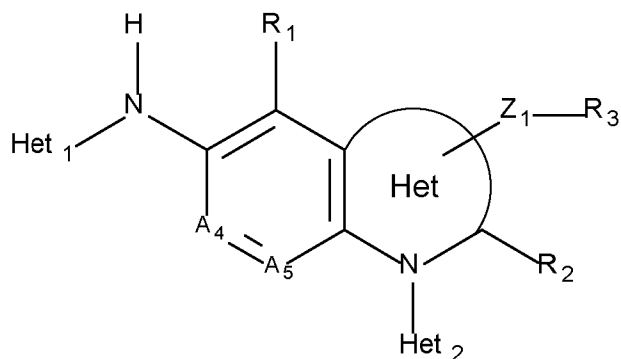
Los hallazgos indicados anteriormente motivaron el descubrimiento y el desarrollo de una nueva clase de fármacos denominados miméticos de BH3. Estas moléculas son capaces de interrumpir la interacción entre los miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia de Bcl-2 y son inductores potentes 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 Bclw (Park *et al.*, *J. Med. Chem.* 13 De noviembre de 2008; 51(21): 6902-15; Roberts *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 10 De febrero de 2012; 30(5): 488-96). Después de eso, también se descubrieron inhibidores selectivos de Bcl-2 (ABT-199 y S55746 - Souers *et al.*, *Nat Med.* Febrero de 2013; 19(2): 202-8; Casara *et al.*, *Oncotarget* 13 de abril de 2018; 9(28): 20075-20088), Bcl-xL (A-1155463 y A-1331852 - Tao *et al.*, *ACS Med Chem Lett.* 26 De agosto de 2014; 5(10): 1088-93; Levenson *et al.*, *Sci Transl Med.* 18 De marzo de 2015; 7(279): 279ra40) y Mcl-1 (A-1210477, S63845, S64315, AMG-176 y AZD-5991 - Levenson *et al.*, *Cell Death Dis.* 15 De enero de 2015; 6: e1590.; Kotschy *et al.*, *Nature* 2016, 538, 477-482; Maragno *et al.*, *AACR* 2019, Póster N.º 4482; Kotschy *et al.*, documento WO 2015/097123; Caenepeel *et al.*, *Cancer Discov.* Diciembre de 2018; 8(12): 1582-1597; Tron *et al.*, *Nat. Commun.* 17 De diciembre de 2018; 9(1): 5341). El inhibidor selectivo de Bcl-2 ABT-199 ya está aprobado para el tratamiento de pacientes con LLC y LMA en terapia de combinación, mientras que los demás inhibidores están aún en fase de desarrollo preclínico o clínico. En los modelos preclínicos, ABT-263 ha mostrado actividad en varias neoplasias malignas hemáticas y tumores sólidos (Shoemaker *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 1 De junio de 2008; 14(11): 3268-77; Ackler *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* Octubre de 2010; 66(5): 869-80; Chen *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* Diciembre de 2011; 10(12): 2340-9). En estudios clínicos, ABT-263 presentó una actividad antitumoral objetiva en neoplasias malignas linfoides (Wilson *et al.*, *Lancet Oncol.* Diciembre de 2010; 11(12): 1149-59; Roberts *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 10 De febrero de 2012; 30(5): 488-96) y su actividad se está investigando 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 LLA-T (leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T) y diferentes tipos de tumores sólidos (Tao *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.* 26 De agosto de 2014; 5(10): 1088-93; Levenson *et al.*, *Sci. Transl. Med.* 18 De marzo de 2015; 7(279): 279ra40). Además, los documentos WO 2017/214233, WO 2013/055897 y WO 2010/080503 describen derivados del ácido 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-il-carbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-piridina-2-carboxílico como inhibidores de la proteína Bcl-xL para su uso como agentes proapoptóticos en el tratamiento del cáncer. Los inhibidores selectivos de Mcl-1 han mostrado una actividad prometedora *in vivo* en varios tipos de neoplasias malignas de células hemáticas en modelos preclínicos y tres de ellos, S64315, AMG176 e AZD5991, se están investigando actualmente en ensayos clínicos (Yang *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* 8 De mayo de 2019; 177: 63-75). Por lo tanto, los miméticos de BH₃ representan un enfoque muy atractivo para el desarrollo de terapias novedosas en oncología y en el campo de las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias. En particular, existe la necesidad de moléculas pequeñas que inhiban selectivamente la proteína Bcl-xL. La presente invención satisface esta necesidad.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona inhibidores potentes selectivos de Bcl-xL de fórmula (I) como se define a continuación. Los presentes inventores han demostrado que estos compuestos son capaces de inducir la apoptosis de las células cancerosas *in vivo*, desencadenando la regresión tumoral en ratones. Basándose en sus propiedades proapoptóticas, los compuestos de la invención podrían ser de interés para el tratamiento de patologías que implican una desregulación de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades del sistema inmunitario. Además, estos compuestos fueron bien tolerados en ratones, sin pérdida de peso corporal clínicamente relevante tras el 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 la función descrita anteriormente de Bcl-xL en la regulación de la vida útil de las plaquetas (Zhang *et al.*, *Cell Death Differ.* Mayo de 2007; 14(5): 943-51; Mason *et al.*, *Cell.* 23 De marzo de 2007; 128(6): 1173-86), los presentes inventores observaron una reducción del número de plaquetas circulantes después del tratamiento de los ratones con estos inhibidores, con recuperación después de la interrupción del tratamiento. Teniendo en cuenta 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 o una actividad desregulada de las plaquetas, tales como, por ejemplo, afecciones protrombóticas.

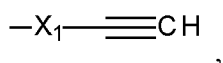
Descripción detallada de la invención

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

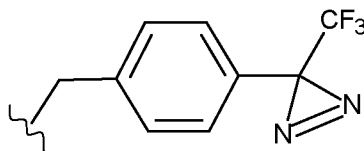


en donde:

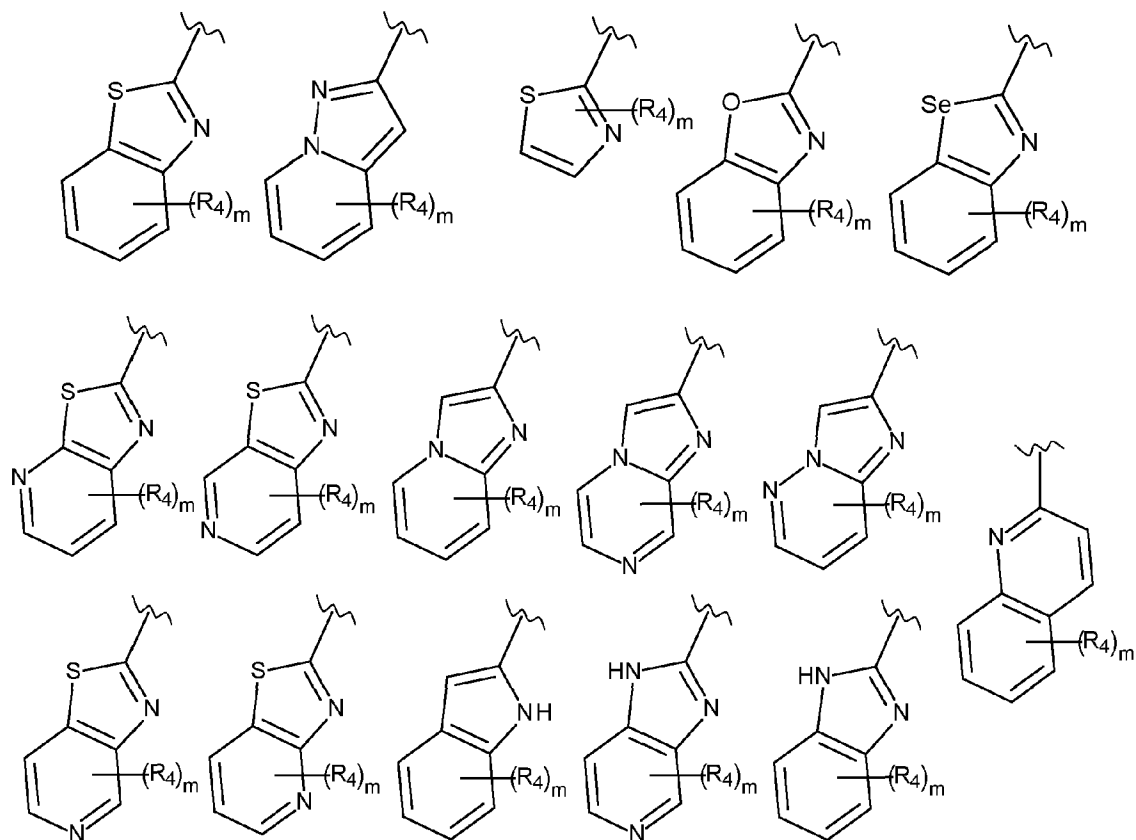
- ♦ el resto Het representa un anillo aromático o no aromático condensado compuesto por 5 a 7 miembros de anillo, que puede contener, además del nitrógeno, un heteroátomo o grupo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y C=O,
- ♦ A₄ y A₅ independientemente entre sí representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, preferiblemente A₄ y A₅ representan cada uno un átomo de nitrógeno,
- ♦ Z₁ representa un enlace, -N(R)- o -O-, en donde R representa un hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,
- ♦ R₁ representa un grupo seleccionado de: hidrógeno; alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₆; trifluorometilo; alquilen C₁-C₆-heterocicloalquilo lineal o ramificado en donde el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;
- ♦ R₂ representa un hidrógeno o un metilo;
- ♦ R₃ representa un grupo seleccionado de: hidrógeno; alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; -X₁-NR_aR_b; -X₁-N⁺R_aR_bR_c; -X₁-O-R_c; -X₁-COOR_c; -X₁-PO(OH)₂; -X₁-SO₂(OH); -X₁-N₃ y:



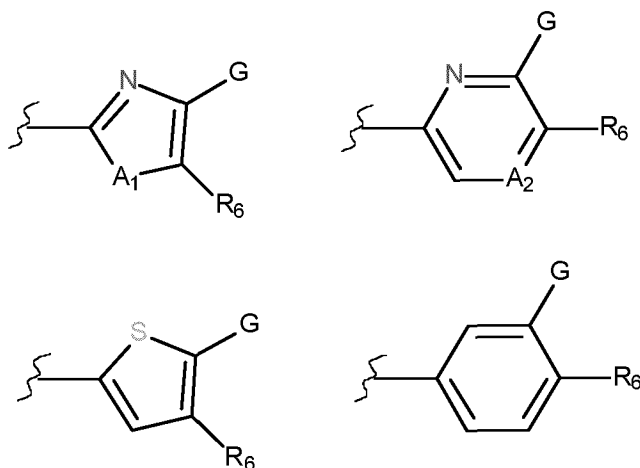
- ♦ R_a y R_b independientemente entre sí representan un grupo seleccionado de: hidrógeno; heterocicloalquilo; -SO₂-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilen C₁-C₆-SO₂OH; alquilen C₁-C₆-SO₂O⁻; alquilen C₁-C₆-COOH; alquilen C₁-C₆-PO(OH)₂; alquilen C₁-C₆-NR_aR_e; alquilen C₁-C₆-N⁺R_dR_eR_f; alquilen C₁-C₆-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆; el grupo:



- o R_a y R_b forman con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo B₁;
- o R_a, R_b y R_c forman con el átomo de nitrógeno que los porta un heterocicloalquilo C₃-C₈ con puente,
- ♦ R_c, R_a, R_e, R_f, independientemente entre sí, representan un hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,
- o R_d y R_e forman con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo B₂,
- o R_d, R_e y R_f forman con el átomo de nitrógeno que los porta un heterocicloalquilo C₃-C₈ con puente,
- ♦ Het₁ representa un grupo seleccionado de:



- ♦ Het₂ representa un grupo seleccionado de:



5

- ♦ A₁ es -NH-, -N(alquilo C₁-C₃), O, S o Se,
 ♦ A₂ es N, CH o C(R₅),
 ♦ G se selecciona del grupo que consiste en:

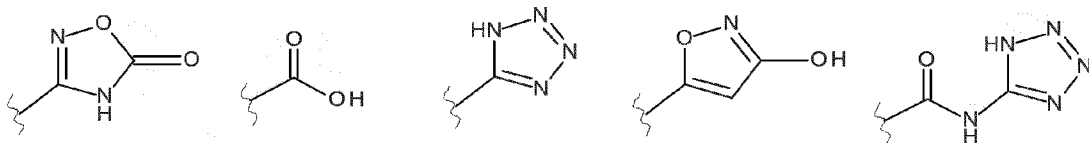
10

-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}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, -NO₂ y -CN, en los que:

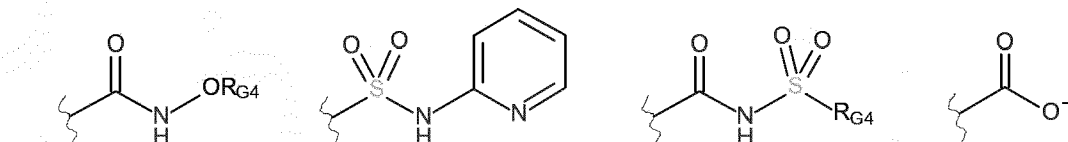
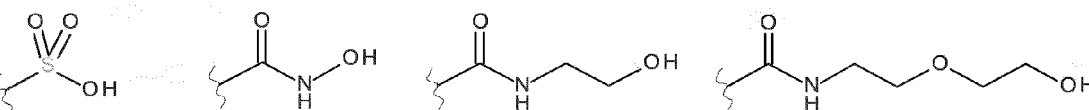
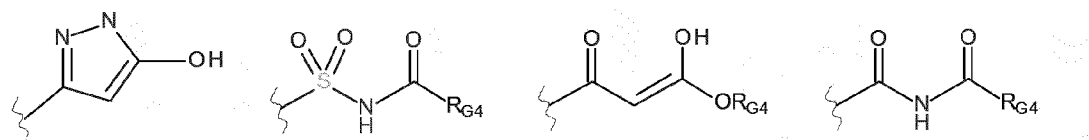
- R_{G1} y R_{G2}, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo;

- R_{G3} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo; o

R_{G1} y R_{G2}, junto con el átomo al que está unido cada uno, se combinan para formar un heterocicloalquilo C₃-C₈; o, como alternativa, G se selecciona del grupo que consiste en:



5



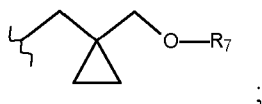
10

en donde R_{G4} se selecciona de alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆,

- ♦ R₄ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un metilo, un hidroxilo o un grupo metoxi,
- ♦ R₅ representa un grupo seleccionado de: alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; halógeno o -CN,
- ♦ R₆ representa un grupo seleccionado de:

15

hidrógeno;
-alquenilo C₂-C₆;
-X₂-O-R₇;



;

-X₂-NSO₂-R₇;

20

-C=C(R₉)-Y₁-O-R₇;

cicloalquilo C₃-C₆;

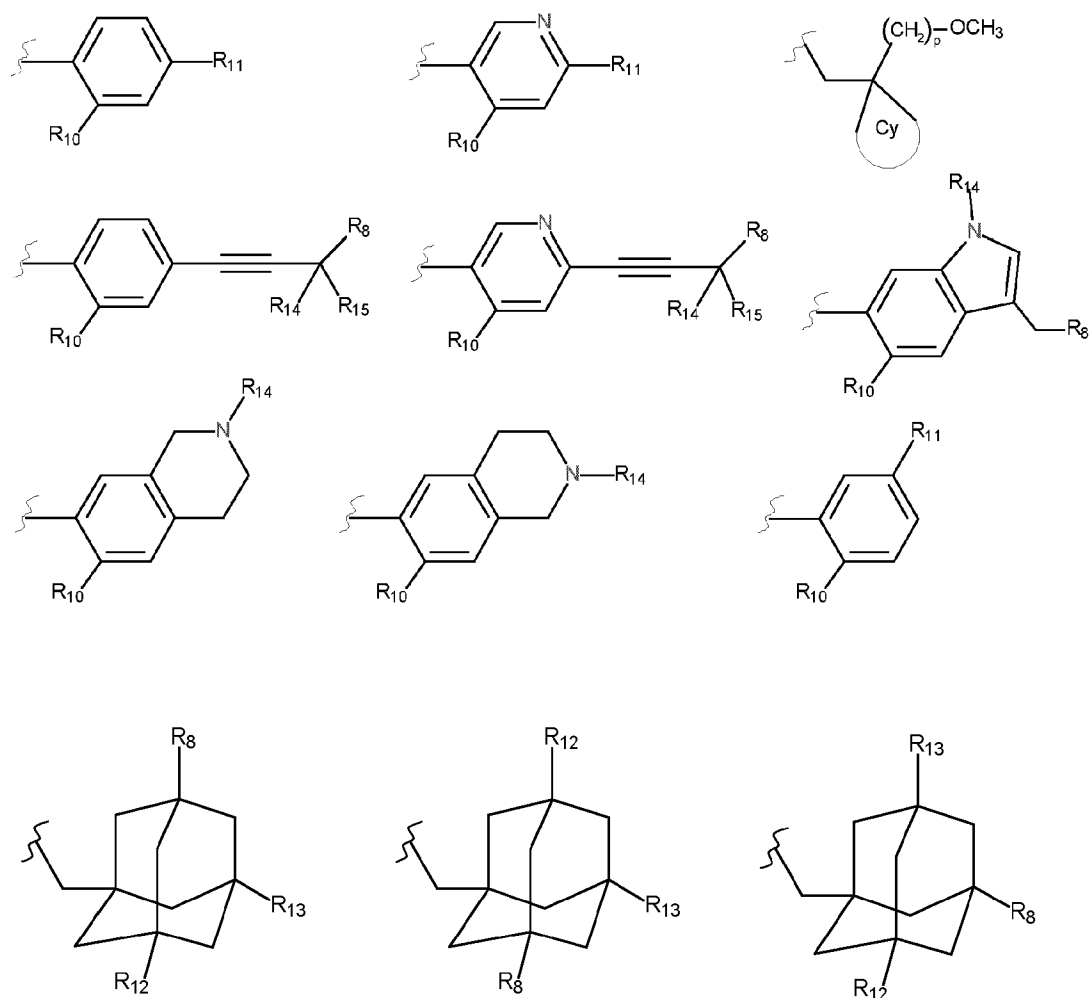
heterocicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; cicloalquilen C₃-C₆-Y₂-R₇;

grupo heterocicloalquilen C₃-C₆-Y₂-R₇,

un grupo heteroarileno-R₇ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

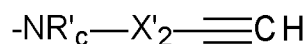
25

- ♦ R₇ representa un grupo seleccionado de: grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; cicloalquilen (C₃-C₆)-R₈; o:



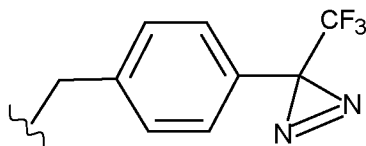
en donde Cy representa un cicloalquilo C₃-C₈,

- 5 ♦ R₈ representa un grupo seleccionado de: hidrógeno; alquilo C₁-C₆ 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-N₃ y:



- ♦
- ♦ R₉ representa un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, trifluorometilo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₆,
- ♦ R₁₀ representa un grupo seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CF₃ y metilo,
- 10 ♦ R₁₁ representa un grupo seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilen C₁-C₃-R₈, -O-alquilen C₁-C₃-R₈, -CO-NR_hR_i y -CH=CH-alquilen C₁-C₄-NR_hR_i, -CH=CH-CHO, cicloalquilen C₃-C₈-CH₂-R₈, heterocicloalquilen C₃-C₈-CH₂-R₈,
- ♦ R₁₂ y R₁₃, independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- ♦ R₁₄ y R₁₅, independientemente entre sí, representan un hidrógeno o un grupo metilo, o R₁₄ y R₁₅ forman con el
- 15 átomo de carbono que los porta un ciclohexilo,
- ♦ R_h y R_i, independientemente entre sí, representan un hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,
- ♦ X₁ representa un grupo alquilen C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de trifluorometilo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₆,

- ♦ X_2 representa un grupo alquileo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de trifluorometilo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C_1-C_6 ,
- ♦ X'_2 representa un alquileo C_1-C_6 lineal o ramificado,
- ♦ R'_a y R'_b independientemente entre sí, representan un grupo seleccionado de: hidrógeno; heterocicloalquilo; -
 SO_2 -fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado; alquilo C_1-C_6 lineal
o ramificado opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 ; alquilen $C_1-C_6-SO_2OH$;
alquilen $C_1-C_6-SO_2O^-$; alquilen C_1-C_6-COOH ; alquilen $C_1-C_6-PO(OH)_2$; alquilen $C_1-C_6-NR'_dR'_e$; alquilen C_1-C_6-
 $N^+R'_dR'_eR'_f$; alquilen C_1-C_6-O -alquilen C_1-C_6-OH ; alquilen C_1-C_6 -fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido
con un hidroxilo o un grupo alcoxi C_1-C_6 ; el grupo:



o R'_a y R'_b forman con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo B_3 ,

o R'_a , R'_b y R'_c forman con el átomo de nitrógeno que los porta un heterocicloalquilo C_3-C_8 con puente,

- ♦ R'_c , R'_d , R'_e , R'_f , independientemente entre sí, representa un hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

o R'_d y R'_e forman con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo B_4 ,

o R'_d , R'_e y R'_f forman con el átomo de nitrógeno que los porta un heterocicloalquilo C_3-C_8 con puente,

- ♦ Y_1 representa un alquileo C_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 entre sí, representa un grupo heterocicloalquilo C_3-C_8 , grupo que puede: (i) ser un grupo monocíclico o bicíclico, en donde el grupo bicíclico incluye un sistema de anillos condensado, 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, alquilo C_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 monocíclico o bicíclico compuesto por 5 a 10 miembros de 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 monocíclico o bicíclico que contiene de 3 a 10 miembros de anillo, que puede incluir sistemas de anillo condensados, con puente o espiro,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático monocíclico o bicíclico, compuesto por 3 a 10 miembros de 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 condensado o espiro,
- heteroarileno, cicloalquileo, heterocicloalquileo significan un heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo divalente,

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

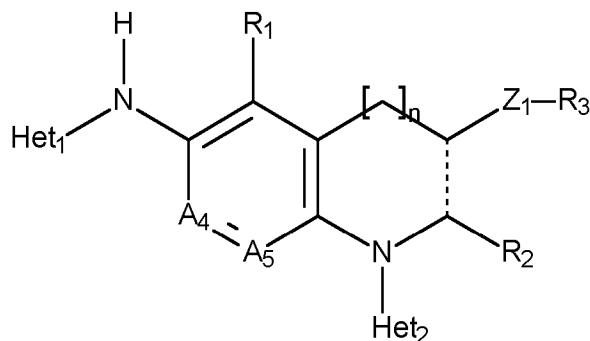
Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin que ello implique limitación alguna, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico,

ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico y ácido canfórico.

Entre las bases farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin que ello implique limitación alguna, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina y *tert*-butilamina.

- 5 En esta memoria se describen realizaciones enumeradas (E) adicionales 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.

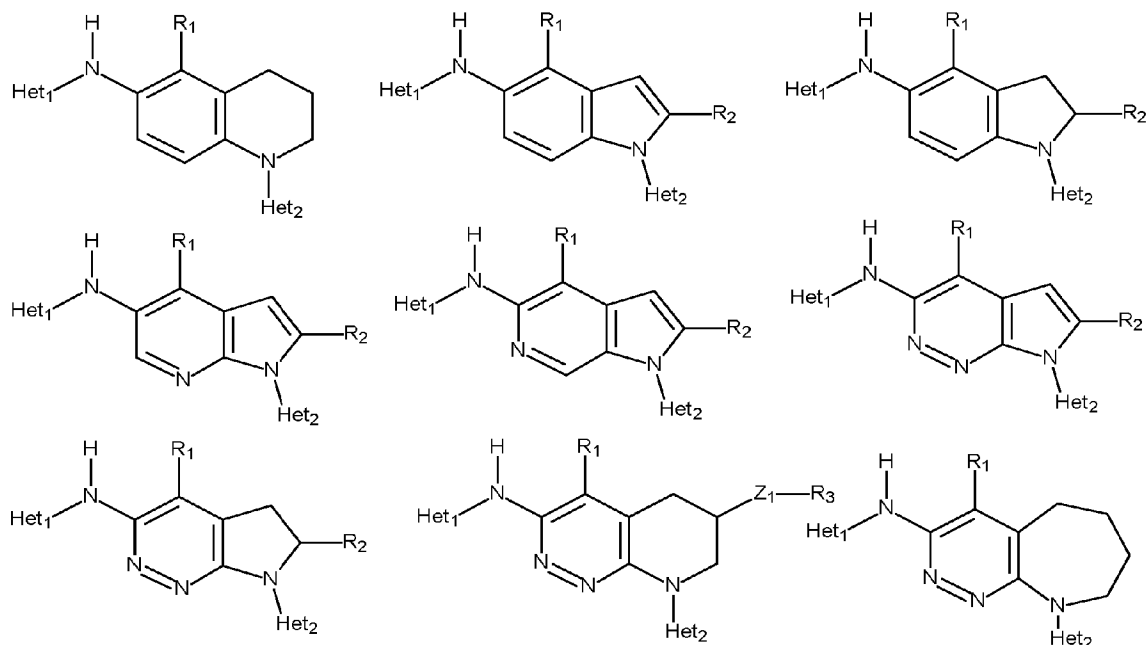
E2. El compuesto según E1, que es un compuesto de fórmula (IA):



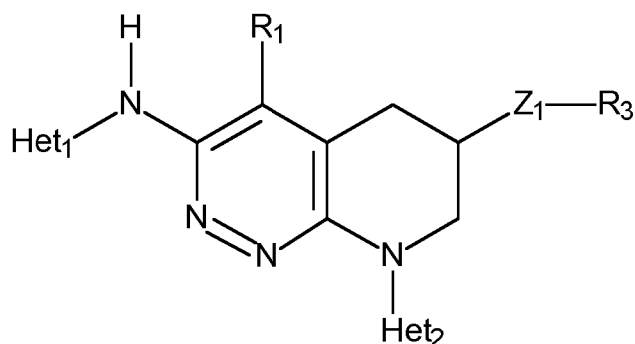
E3. El compuesto según E1 o E2, en donde Z1 representa -NH- o -O-.

- 10 **E4.** El compuesto según cualquiera de E1 a E3, en donde R3 representa -X1-NR_aR_b, preferiblemente el grupo -C₂H₅-NH-CH₃.

E5. El compuesto según E1 o E2, que se selecciona de:

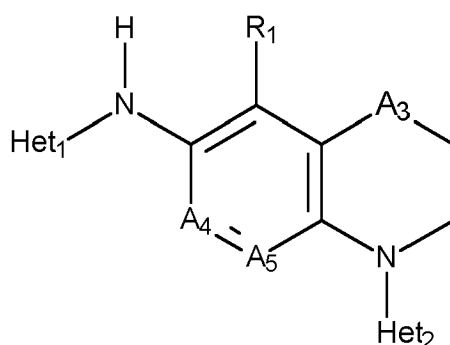


E6. El compuesto según E5, que es un compuesto de fórmula (IB):



E7. El compuesto según E6, en donde Z₁ representa un enlace y R₃ representa un átomo de hidrógeno.

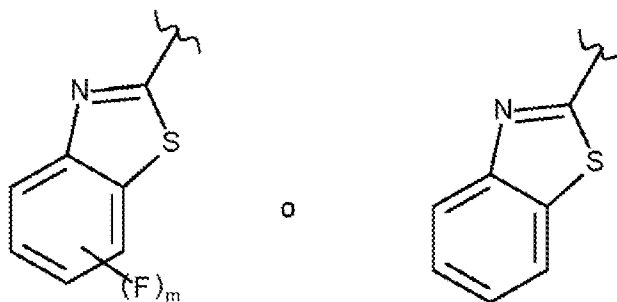
E8. El compuesto según E1, que es un compuesto de fórmula (IC):



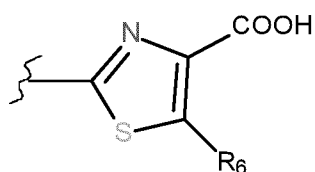
5 en donde A₃ representa un oxígeno o un átomo de azufre.

E9. El compuesto según uno cualquiera de E1 a E8, en donde R₁ representa un átomo de hidrógeno, un metilo o un grupo ciclopropilo, preferiblemente un metilo.

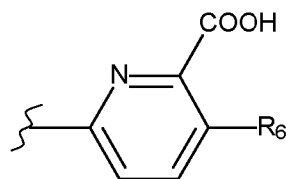
E10. El compuesto según uno cualquiera de E1 a E9, en donde Het₁ representa:



10 **E11.** El compuesto según uno cualquiera de E1 a E10, en donde Het₂ representa:

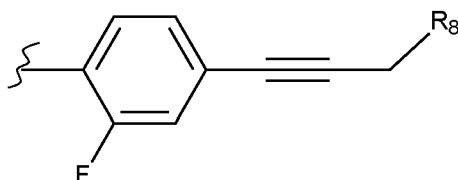


E12. El compuesto según uno cualquiera de E1 a E10, en donde Het₂ representa:

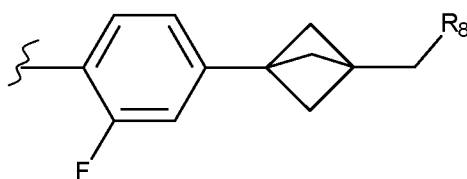


E13. El compuesto según E11, en donde R_6 representa un grupo $-X_2-O-R_7$, en donde X_2 es un grupo propileno.

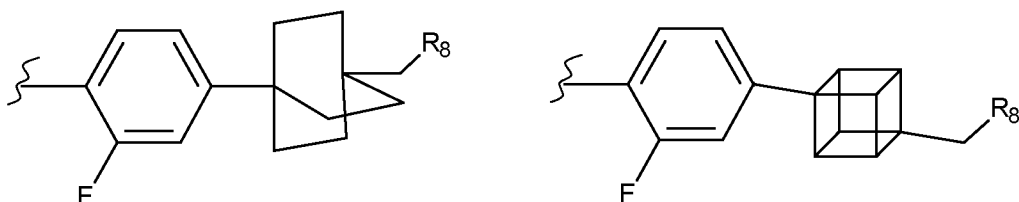
E14. El compuesto según E13, en donde R_7 representa el siguiente grupo:



5 **E15.** El compuesto según E13, en donde R_7 representa el siguiente grupo:



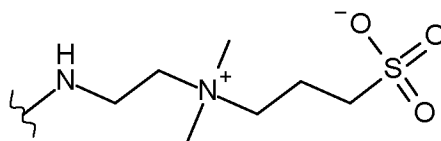
E16. El compuesto según E13, en donde R_7 representa el siguiente grupo:



E17. El compuesto según cualquiera de E14 a E16, en donde R_8 representa $NR'_aR'_b$.

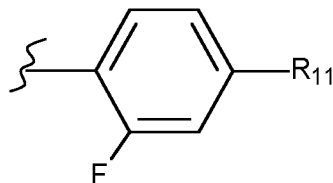
10 **E18.** El compuesto según cualquiera de E14 a E16, en donde R_8 representa un grupo seleccionado de: dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino, diisobutilamino, metilamino, etilamino, etil(metil)amino, 4-metil-piperazin-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 1-piperidilo, 4-morfolinilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 3,3-difluoropiperidin-1-ilo, 3-hidroxi-1-piperidilo, (1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 4-(1-piperidil)-1-piperidilo, 3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-ilo, (1*S*,5*R*)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 2-(dimetilamino)etilamino, 3-piperazin-1-ilo, (3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, (but-3-in-1-il)amino, (but-3-in-1-il)(metil)amino, (3-azidopropil)amino, (3-azidopropil)(metil)amino, (3-aminopropil)amino, (pent-4-in-1-il)amino, metil(pent-4-in-1-il)amino, (prop-2-in-1-il)amino, (hex-5-in-1-il)amino, 3-[(hex-5-in-1-il)(metil)amino], (4-azidobutil)amino, (4-azidobutil)(metil)amino, [2-(2-hidroxietoxi)etil](metil)amino,

y:



20 **E19.** El compuesto según cualquiera de E14 a E16, en donde R_8 representa un grupo seleccionado de: bis[(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]amino, amino, [(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]amino, [(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]amino, acetil(metil)amino, 3-hidroxipropilamino.

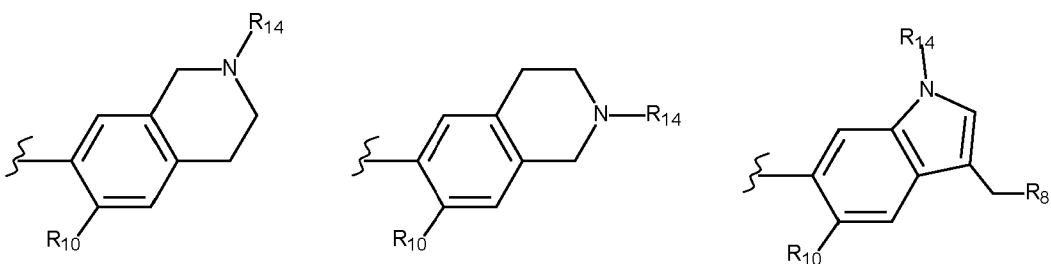
E20. El compuesto según E13, en donde R_7 representa:



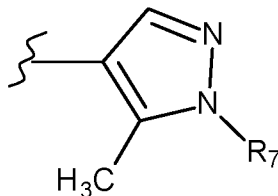
5

en donde R_{11} se selecciona de 3-(dimetilamino)propilo, 3-(metilamino)propilo, aminometilo, 2-(dimetilamino)etilo, 4-(dimetilamino)butilo, 2-(metilamino)etilo, 4-(metilamino)butilo, 3-(azetidin-1-il)propilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 3-morfolinopropilo, 3-(1-piperidil)propilo, 3-[(1*R*,5*S*)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo y 3-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)propilo.

E21. El compuesto según E13, en donde R_7 representa un grupo seleccionado de:

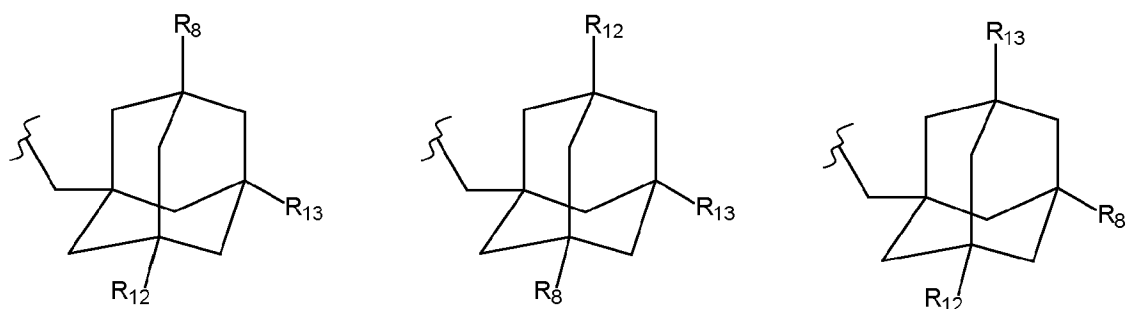


E22. El compuesto según E12, en donde R_6 representa:



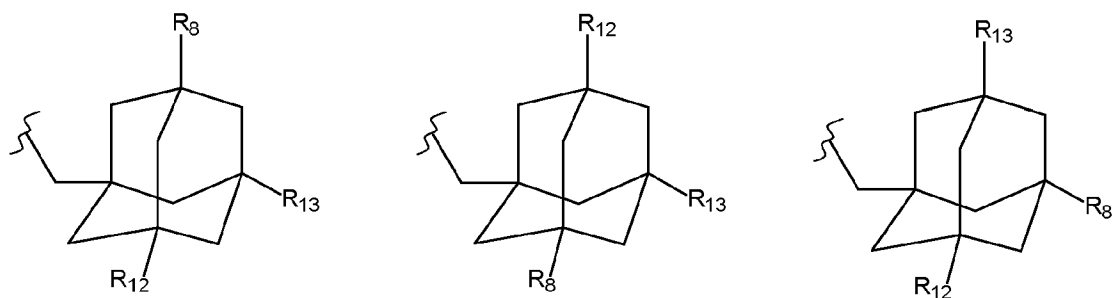
10

E23. El compuesto según E22, en donde R_7 representa un grupo seleccionado de:

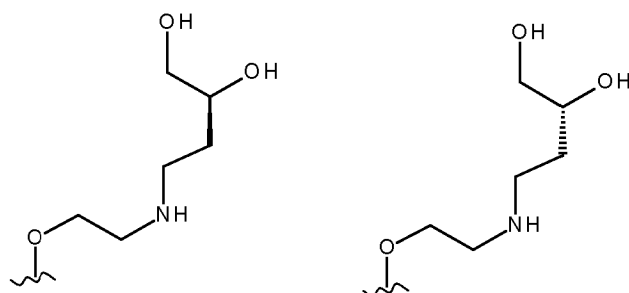


en donde R_8 representa $-O-X'_2-NR'_aR'_b$ o $-X'_2-NR'_aR'_b$.

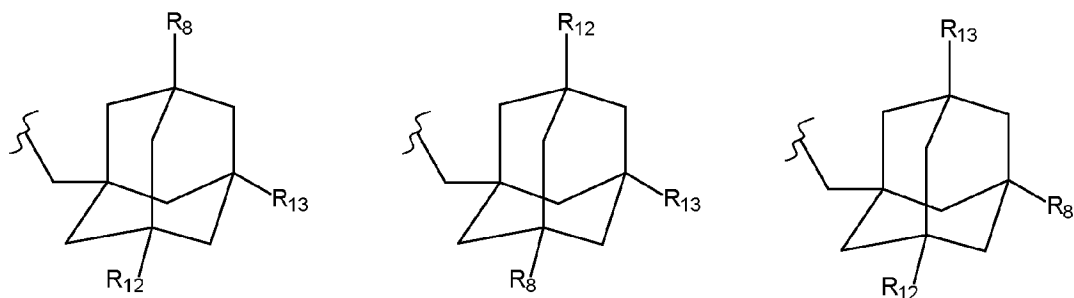
E24. El compuesto según E22, en donde R_7 representa un grupo seleccionado de:



en donde R_8 representa un grupo seleccionado de: hidrógeno, 2-(metilamino)etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-[(2-sulfoetil)amino]etoxi, 2-[metil(2-sulfoetil)amino]etoxi, 4-metilpiperazin-1-ilo y:



5 **E25.** El compuesto según E22, en donde R_7 representa un grupo seleccionado de:



10 en donde R_x representa un grupo seleccionado de: 2-pirrolidin-1-iletoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 2-[(3*R*)-3,4-dihidroxi-butil]-metil-amino]etoxi, 2-(4-hidroxi-butilamino)etoxi, 2-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]etoxi, 2-[bis(2-hidroxi-etil)amino]etoxi, 2-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]etoxi, 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)etilamino]etoxi, 2-[bis(3-hidroxi-propil)amino]etoxi, 2-(3-hidroxi-propilamino)etoxi, 2-[bis(4-hidroxi-butil)amino]etoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(1-piperidil)etoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 2-(azepan-1-il)etoxi, 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi, 2-[(4-hidroxi-fenil)metilamino]etoxi, 2-[2-hidroxi-etil(metil)amino]etoxi, 2-[3-metoxipropil(metil)amino]etoxi, 2-[4-hidroxi-butil(metil)amino]etoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 3-(dimetilamino)propilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-morfolino-propilo, 3-(3-hidroxi-propilamino)propilo, 3-(4-hidroxi-butilamino)propilo, 3-[[3*S*)-3,4-dihidroxi-butil]amino]propilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]propilo, 3-[4-hidroxi-butil(metil)amino]propilo, 3-[3-hidroxi-propil(metil)amino]propilo, 3-[3-bis(3-hidroxi-propil)amino]propilo, 3-piperazin-1-ilpropilo.

E26. El compuesto según cualquiera de E1, E2 y E6, 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 alquilen $C_1-C_6-SO_2OH$, alquilen $C_1-C_6-SO_2O^-$ y alquilen $C_1-C_6-PO(OH)_2$.

20 **E27.** El compuesto según uno cualquiera de E1, E2 y E6, 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 alquilen $C_1-C_6-SO_2OH$ y alquilen $C_1-C_6-PO(OH)_2$.

E28. Un compuesto según E1 seleccionado del siguiente grupo:

25 - Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- 5 - Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- 10 - Ácido 5-(3-{4-[3-(azetidín-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-(3-{4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- 15 - Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-(3-{4-[3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- 20 - Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(1*S*,5*R*)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-piperazin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- 25 - Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dietilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(diisopropilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- 30 - Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[2-(dimetilamino)etilamino]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6-[2-(metilamino)etoxi]-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[1-[(dimetilamino)metil]-3-bicyclo[1.1.1]pentanil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- 35 - Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-metil-3-(metilamino)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(prop-2-inilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- 40 - Ácido 6-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-3-[1-((3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetiladamantan-1-il)metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-3-[1-((3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]adamantan-1-il)metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-5-(3-{4-[3-(etilamino)-3-metilbut-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- 45 - Ácido 3-[1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-6-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico,

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

aceptables.

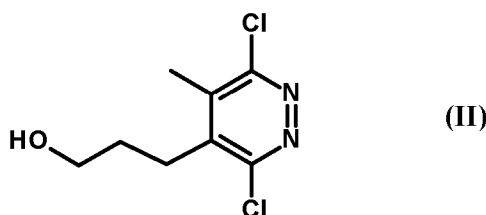
E29. Un compuesto según E1 seleccionado del siguiente grupo:

- Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il}-3-[1-((3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetiladamantan-1-il)metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 5 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 10 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(3-hidroxiopropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-hidroxibutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il}-3-[1-[[3-(2-[(3*S*)-3,4-dihidroxiutilamino]etoxi)-5,7-dimetiladamantan-1-il]metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 15 - Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il}-3-[1-[[3-(2-[(3*R*)-3,4-dihidroxiutilamino]etoxi)-5,7-dimetiladamantan-1-il]metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(2-hidroxietil(metil)amino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-hidroxibutil(metil)amino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 20 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[(3*R*)-3,4-dihidroxiutil]-metil-amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-piperazin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 25 - Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il}-3-[1-((3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]adamantan-1-il)metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(1-piperidil)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 3-[1-[[3-[2-(azepan-1-il)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]-6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico,
- 30 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 35 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[3-metoxipropil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[2-(2-hidroxi-etil)etilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 40 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-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,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[bis(2-hidroxietil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 45 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[bis(3-hidroxiopropil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,

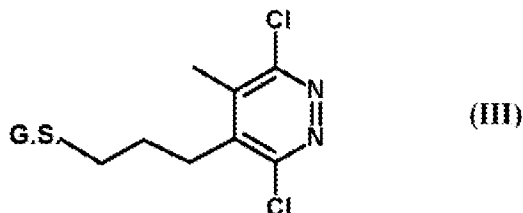
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-bis(4-hidroxibutil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il]-3-[1-[(3,5-dimetil-7-{2-[(2-sulfoetil)amino]etoxi}adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 5 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[(4-hidroxifenil)metilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- 10 - Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(3S)-3,4-dihidroxibutil]amino]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-hidroxipropilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

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

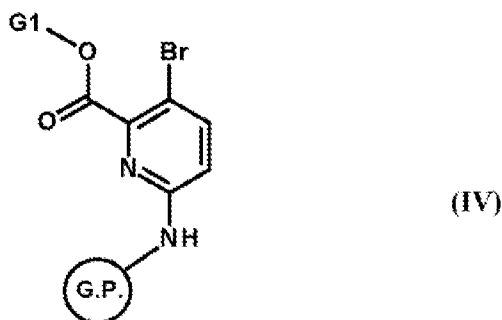
- 15 **E30.** Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según E6, proceso que se caracteriza por que se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



compuesto de fórmula (II) que se somete a una incorporación de grupo saliente (usando preferiblemente yodación) para producir los compuestos de fórmula (III):

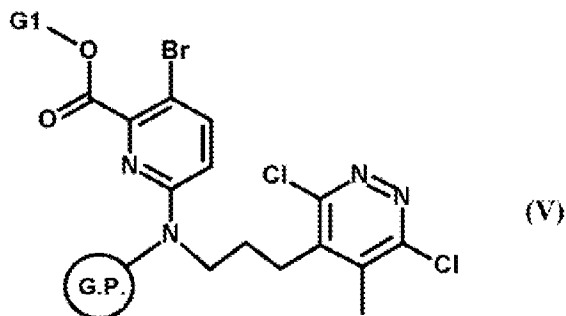


en donde G.S. representa un grupo saliente (preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente yodo), compuesto de fórmula (III) que se somete además a una reacción de acoplamiento, en un medio acuoso u orgánico (preferiblemente acetona), en presencia de una base (preferiblemente carbonato de cesio), con un compuesto de fórmula (IV):

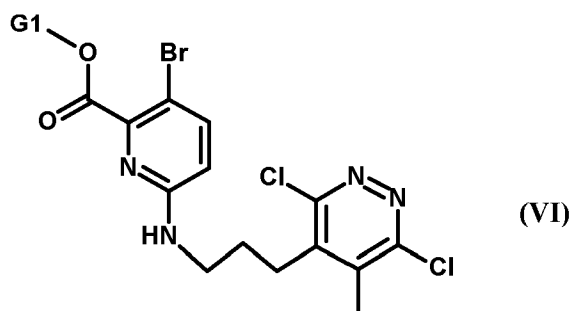


en donde G1 representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo (4-metoxifenil)metilo y  representa un grupo protector

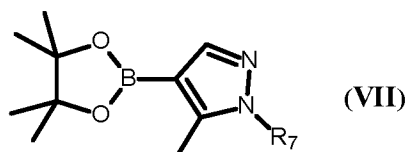
(preferiblemente un grupo *tert*-butoxicarbonilo), para producir el compuesto de fórmula (V):



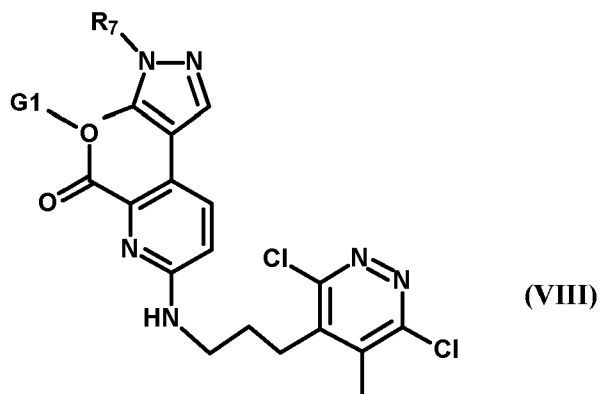
grupo amino del compuesto de fórmula (V) que se desprotege (usando preferiblemente 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol) para proporcionar el compuesto de fórmula (VI):



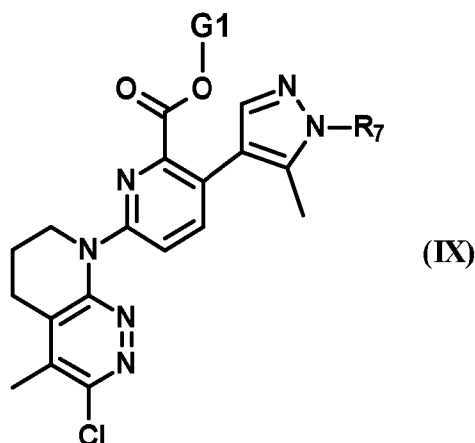
5 compuesto de fórmula (VI) que se somete a una reacción de acoplamiento de Suzuki, en un medio acuoso u orgánico, en presencia de un complejo de fosfina de paladio (preferiblemente $\text{Pd}(\text{AtaPhos})_2\text{Cl}_2$), de una base (preferiblemente Cs_2CO_3) y de un compuesto de fórmula (VII):



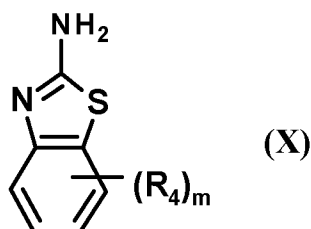
10 en donde R_7 es como se define en la fórmula (I),
para producir el compuesto de fórmula (VIII):



15 compuesto de fórmula (VIII) que se somete además a una reacción de acoplamiento de Buchwald intramolecular, en un medio acuoso u orgánico, en presencia de un complejo de fosfina paladio (preferiblemente $\text{Pd}(\text{AtaPhos})_2\text{Cl}_2$) y al menos una base (preferiblemente Cs_2CO_3 y DIPEA) para producir el compuesto de fórmula (IX):



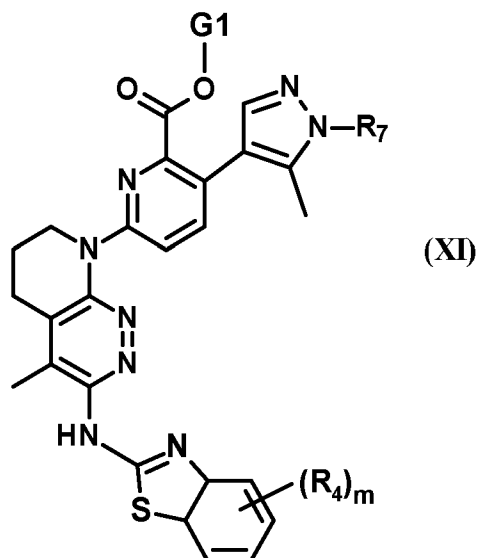
compuesto de fórmula (IX) que se somete a una reacción de Buchwald, en un medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio (preferiblemente $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), de una base (preferiblemente DIPEA), de una fosfina (preferiblemente Xantphos) y del compuesto de fórmula (X):



5

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

para producir el compuesto de fórmula (XI):



10

la función éster de la que se hidroliza el compuesto de fórmula (XI) (usando preferiblemente $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ o TFA) para producir el compuesto de fórmula (I),

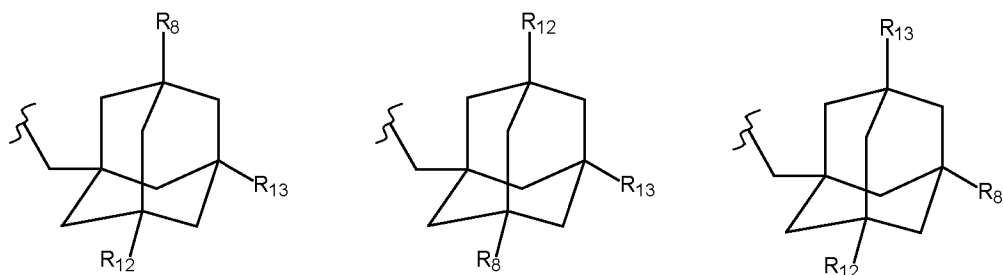
compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que puede convertirse en sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables y que opcionalmente se separa en sus isómeros según una técnica de separación convencional,

15

entendiéndose que, en cualquier momento que se considere adecuado durante el curso del proceso descrito anteriormente, los grupos hidroxí, amino, carboxílico y fosfono de los reactivos o intermedios de síntesis pueden

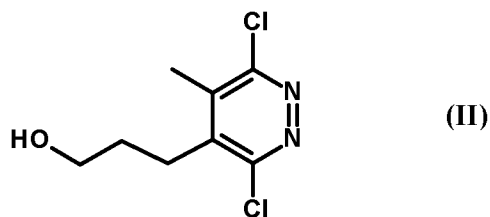
protegerse y después desprotegerse según los requisitos de la síntesis.

E31. Proceso según E30, en donde el grupo R₇ se selecciona de:

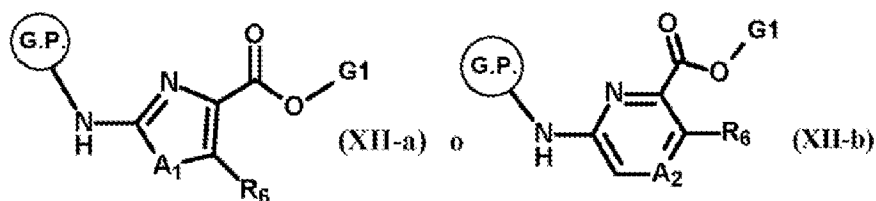


en donde R₈, R₁₂ y R₁₃ son como se definen en la fórmula (I).

5 **E32.** Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según E6, proceso que se caracteriza por que se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):

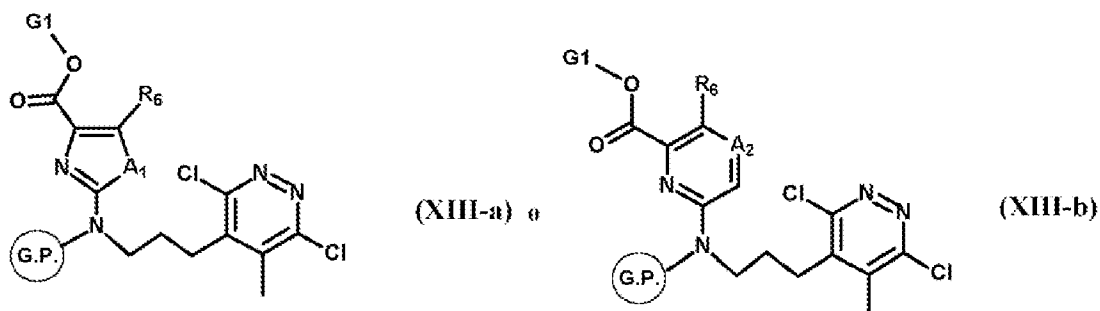


compuesto de fórmula (II) que se somete a una reacción de Mitsunobu en presencia de trietilfosfina en tolueno, un reactivo de acoplamiento adecuado (preferiblemente di-*tert*-butilazodicarboxilato) y del compuesto de fórmula (XII-a) o (XII-b):

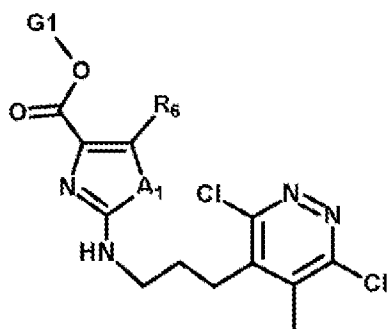


en donde A₁, A₂ y R₆ son como se definen en la fórmula (I), G1 representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo (4-

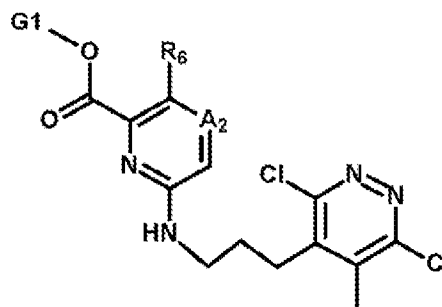
metoxifenil)metilo y representa un grupo protector (preferiblemente un grupo *tert*-butoxicarbonilo), para producir el compuesto de fórmula (XIII-a) o (XIII-b):



grupo amino del compuesto de fórmula (XIII-a) o (XIII-b) que se desprotege adicionalmente para producir el compuesto de fórmula (XIV-a) o (XIV-b):



(XIV-a) o

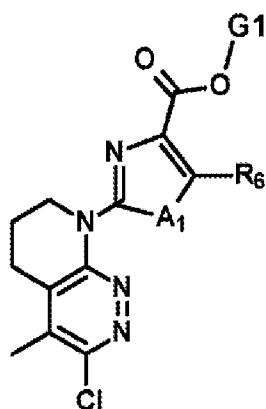


(XIV-b)

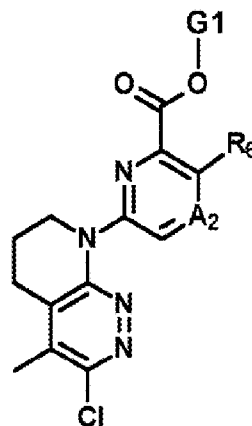
(i) compuesto de fórmula (XIV-a) que se somete además a una reacción de acoplamiento intramolecular, en un medio acuoso u orgánico, en presencia de una base (preferiblemente Cs₂CO₃) para producir el compuesto de fórmula (XV-a),

5 o

(ii) compuesto de fórmula (XIV-b) que se somete además a una reacción de acoplamiento de Buchwald intramolecular, en un medio acuoso u orgánico, en presencia de un complejo de fosfina paladio (preferiblemente Pd(AtaPhos)₂Cl₂) y al menos una base (preferiblemente Cs₂CO₃ y DIPEA) para producir el compuesto de fórmula (XV-b),

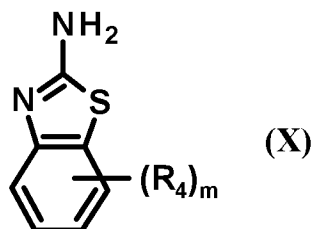


(XV-a) o



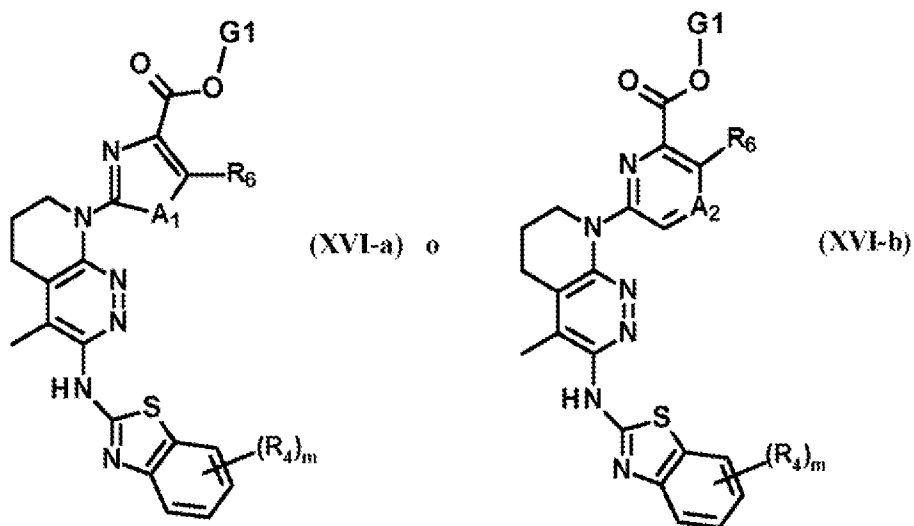
(XV-b)

10 compuesto de fórmula (XV-a) o (XV-b) que se somete a una reacción de Buchwald, en un medio acuoso u orgánico, en presencia de un catalizador de paladio (preferiblemente Pd₂(dba)₃), de una base (preferiblemente DIPEA), de una fosfina (preferiblemente Xantphos) y del compuesto de fórmula (X):



(X)

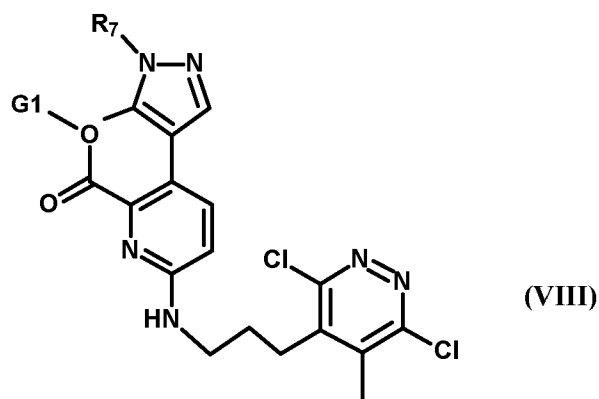
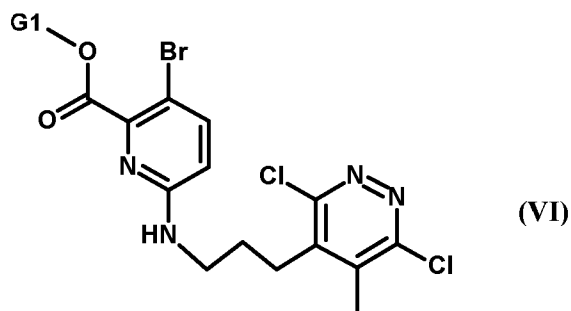
para producir el compuesto de fórmula (XVI-a) o (XVI-b):

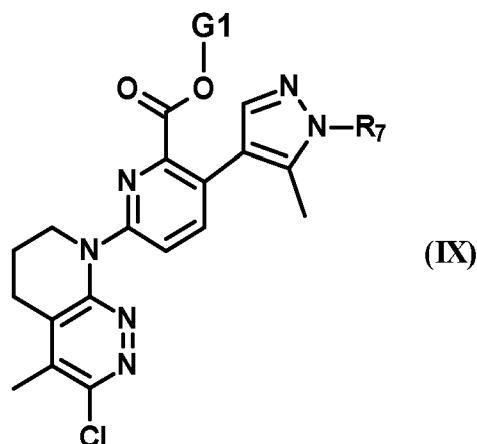


la función éster de la que se hidroliza el compuesto de fórmula (XVI-a) o (XVI-b) (usando preferiblemente $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ o con TFA) para producir el compuesto de fórmula (I), compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que puede convertirse en sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables y que opcionalmente se separa en sus isómeros según una técnica de separación convencional,

entendiéndose que, en cualquier momento que se considere adecuado durante el curso del proceso descrito anteriormente, los grupos hidroxilo, amino, carboxílico y fosfono de los reactivos o intermedios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según los requisitos de la síntesis.

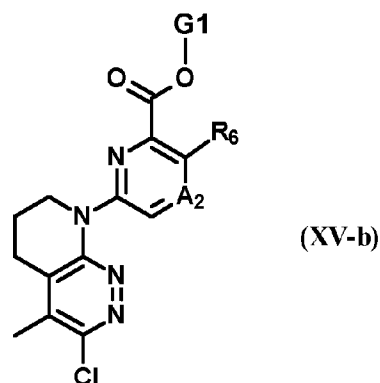
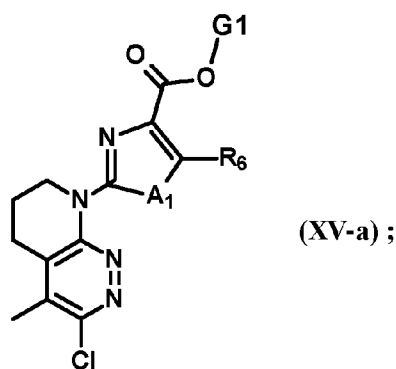
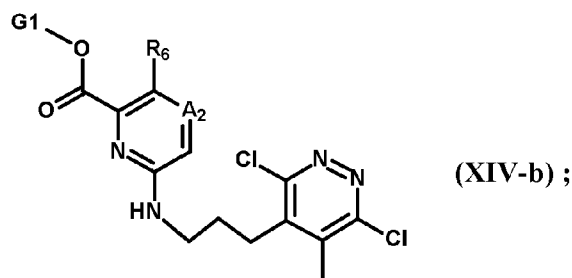
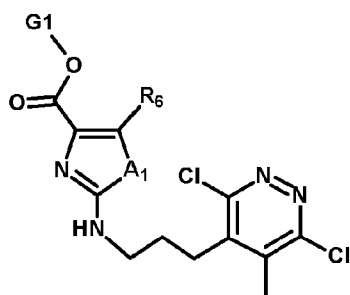
E33. Intermedio de síntesis según E30 o E31 seleccionado del siguiente grupo:





en donde R₇ es como se define en la fórmula (I) y G1 representa un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente un grupo metilo, o un grupo (4-metoxifenil)metilo.

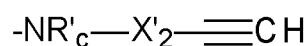
E34. Intermedio de síntesis según E32 seleccionado del siguiente grupo:



en donde R₆ es como se define en la fórmula (I) y G1 representa un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente un grupo metilo, o un grupo (4-metoxifenil)metilo.

E35. El compuesto según E1, en donde R₄ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un metilo o un grupo metoxi.

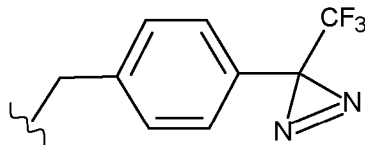
E36. El compuesto según E1, en donde R₈ representa un grupo seleccionado de: hidrógeno; alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, -NR'_aR'_b; -NR'_a-CO-OR'_c; -N⁺R'_aR'_bR'_c; -O-R'_c; -NH-X'₂-N⁺R'_aR'_bR'_c; -O-X'₂-NR'_aR'_b, -NR'_c-X'₂-N₃ y:



E37. El compuesto según E1, en donde R'_a y R'_b, independientemente entre sí, representan un grupo seleccionado de: hidrógeno; heterocicloalquilo; -SO₂-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilen C₁-C₆-SO₂OH; alquilen C₁-C₆-SO₂O⁻; alquilen C₁-C₆-COOH; alquilen C₁-C₆-PO(OH)₂; alquilen C₁-C₆-NR'_dRe; alquilen C₁-C₆-

N⁺R'_aR'_bR'_c; alquilen C₁-C₆-O-alquilen C₁-C₆-OH; alquilen C₁-C₆-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆;

el grupo:



5 o R'_a y R'_b forman con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo B₃,

o R'_a, R'_b y R'_c forman con el átomo de nitrógeno que los porta un heterocicloalquilo C₃-C₈ con puente.

E38. Compuesto según cualquiera de E1 a E27, en donde m = 1.

10 El estudio farmacológico de los compuestos de la invención ha demostrado que tienen propiedades proapoptóticas. La capacidad de reactivar el proceso apoptótico en las células reviste un gran interés terapéutico en el tratamiento de los cánceres y de las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias. En particular, los compuestos según la invención serán útiles en el tratamiento de los cánceres quimiorresistentes o radio-resistentes.

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

15 Como se emplea en esta memoria, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de 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 perceptibles por el paciente. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente, (p. ej., la estabilización de un síntoma perceptible),
20 fisiológicamente, (p. ej., la estabilización de un parámetro físico) o ambos.

Entre los tratamientos contra el cáncer previstos cabe mencionar, sin que ello implique limitación alguna, el tratamiento de neoplasias malignas hemáticas y tumores sólidos. Las neoplasias malignas hemáticas incluyen el mieloma, especialmente el mieloma múltiple, el linfoma, especialmente el linfoma no Hodgkin (LNH) y más especialmente el linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBGL), y la leucemia, especialmente la leucemia linfocítica crónica (LLC), la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (LLA-T), la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B (LLA-B) y la leucemia mieloide aguda (LMA). 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 de páncreas y cáncer de pulmón, especialmente el cáncer de pulmón no microcítico y el cáncer de pulmón microcítico.

30 En particular, la LLA-T es resultado de la transformación leucémica de precursores de células tímicas y su detención en fases específicas de diferenciación. A pesar de los recientes y amplios conocimientos sobre los mecanismos moleculares y celulares responsables del inicio y la progresión de la LLA-T, este conocimiento no se ha traducido en terapias dirigidas eficientes. Los tratamientos clínicos actuales incluyen la quimioterapia asociada o no al trasplante de células madre hematopoyéticas, con tasas de supervivencia que se mantienen aproximadamente entre el 50 y el 70 % en casos adultos y pediátricos, respectivamente. En los casos tanto pediátricos como adultos, las recaídas muestran muy mal pronóstico, reforzando la necesidad del descubrimiento de opciones terapéuticas novedosas (Passaro *et al.*, *Immunol. Rev.* Mayo de 2016; 271(1): 156-72). Se ha demostrado que los inhibidores duales de Bcl-2/Bcl-xL, como ABT-263 y ABT-737, tienen una actividad prometedora en modelos de xenoinjerto derivados de pacientes con LLA-T (Van Delft *et al.* *Cancer Cell* 2006;10: 389-99; Suryani *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2014, 20: 4520-31). Otros estudios han publicado un requisito diferencial de Bcl-xL o Bcl-2 para la supervivencia de los LLA-T maduros frente a los muy inmaduros (subgrupo de PTE) (Chonghaile *et al.*, *Cancer Discov.* 2014; 4: 1074-87). El inhibidor selectivo de Bcl-xL A-1331852 descrito anteriormente también ha demostrado tener actividad *in vitro* e *in vivo* en el modelo de xenoinjerto de estirpe celular de LLA-T madura Molt-4 (Levenson *et al.*, *Sci. Transl. Med.* 18 De marzo de 2015; 7(279): 279ra40). En una realización particular, también se observó una inhibición del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto MOLT-4 tras el tratamiento con los inhibidores de Bcl-xL de la invención. Estos datos respaldan
45 el uso de los presentes compuestos en el tratamiento de la LLA-T.

Entre los tratamientos de las enfermedades autoinmunitarias previstas cabe mencionar, sin que ello implique limitación alguna, el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES).

50 La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), como el principio 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 autoinmunitarias y del sistema

inmunitario.

Los excipientes adecuados según la invención incluyen diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, estabilizantes, conservantes, absorbentes, colorantes, edulcorantes y aromatizantes.

A modo de ejemplo no limitante cabe mencionar:

- 5 ♦ *como diluyentes:* lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerol,
- ♦ *como lubricantes:* sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y calcio, polietilenglicol,
- ♦ *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.
- 10 Entre las composiciones farmacéuticas según la invención pueden mencionarse más especialmente aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral, nasal, percutánea o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, especialmente comprimidos, grageas, comprimidos sublinguales, cápsulas, glossettes, cápsulas, pastillas para chupar, preparaciones inyectables o bebibles, aerosoles, colirios o gotas para la nariz, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos.
- 15 Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin que sea tóxico para el paciente. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, la vía de administración, el momento de administración, la
- 20 tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que se emplea, la tasa y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la afección, el estado de salud general y los antecedentes médicos del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.
- Una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención dependerá de los factores descritos anteriormente y
- 25 puede variar de 0,01 mg a 2,5 g al día en una o más administraciones.
- En otro aspecto, la presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agente antineoplásico seleccionado de agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteasoma, inhibidores de cinasas y anticuerpos, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden ese tipo de combinación y su uso en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 30 En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.
- Como alternativa, los compuestos de la invención pueden unirse a anticuerpos monoclonales. Los conjugados anticuerpo-fármaco (CAF) representan una nueva clase terapéutica formada por la unión química de un fármaco
- 35 citotóxico a un anticuerpo monoclonal a través de un enlazador. El anticuerpo monoclonal de un CAF se une selectivamente a un antígeno diana de una célula (p. ej., una célula cancerosa) y libera el fármaco en la célula. Los CAF tienen potencial terapéutico porque combinan la especificidad del anticuerpo y el potencial citotóxico del fármaco. No obstante, el desarrollo de CAF como agentes terapéuticos ha tenido hasta ahora un éxito limitado debido a una diversidad de factores tales como perfiles de toxicidad desfavorables, eficacias bajas y parámetros farmacológicos deficientes. Por consiguiente, todavía se necesitan nuevos CAF que superen estos problemas y puedan suministrar
- 40 Bcl-xL de forma selectiva a las células cancerosas diana.
- En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden estar unidos a fragmentos de anticuerpos monoclonales o unidos a proteínas armazón que pueden estar relacionadas o no con anticuerpos monoclonales. Los fragmentos de anticuerpos deben entenderse como fragmentos de tipo Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), scFv-Fc o diacuerpos, que generalmente tienen la misma especificidad de unión que el anticuerpo del que descienden. Según la presente
- 45 invención, los fragmentos de anticuerpos de la invención pueden obtenerse a partir de anticuerpos mediante métodos tales como la digestión por enzimas, tales como pepsina o papaína, y/o mediante escisión de los puentes disulfuro mediante reducción química. De otra manera, los fragmentos de anticuerpos comprendidos en la presente invención pueden obtenerse mediante técnicas de recombinación genética análogamente bien conocidas por el experto en la técnica o bien mediante síntesis peptídica por medio de, por ejemplo, sintetizadores automáticos de péptidos tales
- 50 como aquellos suministrados por la empresa Applied Biosystems, etc.
- Por proteínas armazón que pueden estar relacionadas o no con anticuerpos monoclonales se entiende una proteína que contiene o no un pliegue de inmunoglobulina y que produce una capacidad de unión similar a la de un anticuerpo monoclonal. El experto en la técnica sabe cómo seleccionar el armazón proteínico. Más particularmente, se sabe que, para seleccionarlo, un armazón de este tipo debe presentar varias características como las siguientes (Skerra, *J. Mol.*

Recogn. 2000, 13, 167-187): conservación filogenéticamente buena, arquitectura robusta con una organización molecular tridimensional bien conocida (tal como, por ejemplo, cristalografía o RMN), tamaño pequeño, ausencia o bajo grado de modificaciones postraduccionales, fácil de producir, expresar y purificar. Un armazón proteínico de este tipo puede ser, pero sin limitación, una estructura seleccionada del grupo que consiste en fibronectina y preferiblemente el décimo dominio de tipo III de fibronectina (FNfn10), lipocalina, anticalina (Skerra, *J. Biotechnol.* 2001, 74, 257-75), la proteína Z derivada del dominio B de la proteína estafilocócica A, 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 armazón derivado de toxinas (tales como, por ejemplo, toxinas de escorpión, insecto, planta o molusco) o inhibidores proteínicos de la óxido nítrico sintasa neuronal (PIN).

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno. Todos los intermedios para la preparación de los Ejemplos están disponibles en el mercado o pueden ser obtenidos por un experto en la técnica usando reacciones químicas convencionales descritas en la bibliografía.

PROCEDIMIENTO GENERAL

Se usaron todos los reactivos obtenidos de fuentes comerciales sin purificación adicional. Los disolventes anhidros se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin secado adicional.

Cromatografía en columna

La cromatografía en columna ultrarrápida automatizada se realizó en ISCO CombiFlash® Rf 200 o CombiFlash® Rf+ Lumen™ usando columnas ultrarrápidas de sílice de fase normal RediSep® Rf (35 - 70 µm, 60 Å), columnas de sílice de alto rendimiento en fase normal RediSep Rf Gold® (20-40 µm, 60 Å), columnas C18 de fase inversa RediSep® Rf (40-63 µm, 60 Å) o columnas C18 de fase inversa de alto rendimiento RediSep Rf Gold® (20-40 µm, 100 Å).

CCF

La cromatografía en capa fina se realizó con placas de 5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice Merck de Tipo 60 F₂₅₄.

Reacciones de microondas

El calentamiento por microondas se realizó con un CEM Discover® SP o con un reactor de microondas Anton Paar Monowave.

RMN

Las mediciones RMN de ¹H se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance III de 500 MHz, un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz o un espectrómetro Bruker DPX-400 usando DMSO-*d*₆ o CDCl₃ como disolvente. Los datos de RMN de ¹H están en forma de valores delta, proporcionados en partes por millón (ppm), usando el pico residual del disolvente (2,50 ppm para DMSO-*d*₆ y 7,26 ppm para CDCl₃) como patrón interno. Los patrones de división se designan como: s (singulete), d (doblete), t (tripleto), c (cuarteto), quint (quinteto), sept (septeto), m (multiplete), s a (singulete ancho), dd (doblete de dobletes), td (tripleto de dobletes), dt (doblete de tripletes), ddd (doblete de dobletes).

LC-MS analítica

Determinados compuestos de la presente invención se caracterizaron mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento-espectroscopía de masas (HPLC-MS) en Agilent HP1200 con LC/MS de cuadrupolo Agilent 6140, funcionando en modo de ionización por electrospray de iones positivos o negativos. El intervalo de barrido del peso molecular es de 100 a 1350. La detección UV paralela se realizó a 210 nm y 254 nm. Las muestras se suministraron como solución 1 mM en ACN, o en THF/H₂O (1:1) con inyección en bucle de 5 µl. Los análisis por LCMS se realizaron en dos instrumentos, uno de los cuales se hizo funcionar con eluyentes básicos y el otro con eluyentes ácidos.

LCMS básica: Gemini-NX, 3 µm, C18, 50 mm x 3,00 mm d.i. columna a 23 °C, a un caudal de 1 mL min⁻¹ usando bicarbonato de amonio 5 mM (Disolvente A) y acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente que comienza en el 100 % de Disolvente A y termina en el 100 % de Disolvente B durante diversos/determinados períodos de tiempo.

LCMS ácida: KINATEX XB-C18-100A, 2,6 µm, columna de 50 mm*2,1 mm a 40 °C, a un caudal 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 que comienza en el 100 % de Disolvente A y termina en el 100 % de Disolvente B durante diversos/determinados períodos de tiempo.

Otros compuestos determinados de la presente invención se caracterizaron mediante HPLC-MS con métodos específicos denominados como sigue. Para todos estos métodos, la detección UV se realizó mediante un detector de matriz de diodos a 230, 254 y 270 nm. El volumen de inyección de muestra fue de 1 µl. Las eluciones en gradiente se realizaron definiendo caudales y mezclas porcentuales de las siguientes fases móviles, usando disolventes de grado HPLC:

Disolvente A: Formiato de amonio acuoso 10 mM + ácido fórmico 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 (TR) de estos métodos se publican en minutos. La ionización se registra en modo positivo, modo negativo o modo de conmutación positivo-negativo. A continuación se proporcionan detalles específicos para métodos individuales.

Métodos de LCMS-V-B

Usando un instrumento Agilent serie 1200 SL conectado a un cuadrupolo simple Agilent MSD 6140 con una fuente multimodo ESI-APCI (Métodos de LCMS-V-B1 y LCMS-V-B2) o usando un instrumento de serie Agilent 1290 Infinity II conectado a un Agilent TOF 6230 con una fuente de corriente de chorro de ESI (Método de LCMS-V-B1); columna: Thermo Accucore 2,6 µm, C18, 50 mm x 2,1 mm a 55 °C. Detalles del gradiente para los métodos de 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 de serie Agilent 1200 SL conectado a un cuadrupolo simple Agilent MSD 6140 con una fuente multimodo de ESI-APCI; columna: Agilent Zorbax Eclipse plus 3,5 µm, C18(2), 30 mm x 2,1 mm a 35 °C. Detalles del gradiente para el método de 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 mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) en un sistema de cromatografía de líquidos Armen Spot o Teledyne EZ con una columna Gemini-NX® 10 µm C18, 250 mm x 50 mm d.i. funcionando a un caudal de 118 mL min⁻¹ con detección por matriz de diodos UV (210-400 nm) usando una solución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN o TFA al 0,1 % en agua y MeCN como eluyentes.

Otros compuestos determinados de la presente invención se purificaron mediante HPLC según métodos específicos que se nombran a continuación:

Métodos de HPLC-V-A

- 5 Éstos se realizaron en un sistema de autopurificación Waters FractionLynx MS, con un Gemini® 5 µm C18(2), columna de 100 mm x 20 mm d.i. de Phenomenex, funcionando a un caudal de 20 cm³min⁻¹ con detección por matriz de diodos UV (210-400 nm) y recogida dirigida por masa. El espectrómetro de masas fue un espectrómetro Waters Micromass ZQ2000, funcionando en los modos de ionización por electronebulización de iones positivos o negativos, con un intervalo de barrido de peso molecular de 150 a 1000.

Método de HPLC-V-A1 (pH 4):

- 10 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 + amoníaco conc. al 0,08 % (v/v); Disolvente B: acetonitrilo + Disolvente A al 5 % (v/v) + amoníaco conc. al 0,08 % (v/v)

- 15 **Métodos de HPLC-V-B**

Realizados en un sistema AccQPrep HP125 (Teledyne ISCO), con un Gemini® NX 5 µm 08(2), columna de 150 mm x 21,2 mm d.i. de Phenomenex, funcionando a un caudal de 20 cm³min⁻¹ con detección UV (214 y 254 nm) y detección por ELS.

Método de HPLC-V-B1 (pH 4):

- 20 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 + amoníaco conc. al 0,08 % (v/v); disolvente B: acetonitrilo + amoníaco conc. al 0,08 % (v/v).

Método de HPLC-V-B3 (neutro):

Disolvente A: agua; Disolvente B: acetonitrilo.

- 25 **GC-MS analítica**

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

- 30 **MS de alto rendimiento**

- Los espectros de masas de alto rendimiento se obtuvieron en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo Agilent 6230 equipado con una fuente de iones de electronebulización por corriente de chorro en modo de iones positivos. Se dirigieron inyecciones de 0,5 µl al espectrómetro de masas a un caudal de 1,5 mL/min (programa de gradiente de formiato de amonio 5 mM en agua y acetonitrilo), usando un sistema de HPLC Agilent 1290 Infinity. Parámetros de la corriente de chorro: flujo y temperatura del gas de secado (N₂): 8,0 l/min y 325 °C, respectivamente; presión del gas nebulizador (N₂): 6,89 kPa (30 psi); tensión del capilar: 3000 V; flujo y temperatura del gas de cubierta: 325 °C y 10,0 l/min; Parámetros de TOF-MS: tensión del fragmentador: 100 V; potencial del separador: 60 V; OCT 1 RF Vpp: 750 V. Se obtuvieron espectros de masas de barrido completo en el intervalo m/z 105-1700 a una velocidad de obtención de 995,6 ms/espectro y se procesaron con el software Agilent MassHunter B.04.00.

- 40 **Denominación química**

Los nombres preferidos por la IUPAC se generaron usando la funcionalidad "Structure to Name" (s2n) de ChemAxon dentro de *MarvinSketch* o *JChem for 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 de ácido 6-hexanoico
AgOTf	trifluorometanosulfonato de plata

^t BuOH	<i>tert</i> -butanol
conc.	concentrado
CyOH	ciclohexanol
dba	(1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona, dibencilidenoacetona
DCM	diclorometano
DIPA	<i>N</i> -isopropilpropan-2-amina, diisopropilamina
DIPEA	<i>N</i> -etil- <i>N</i> -isopropil-propan-2-amina, diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
ee.	exceso enantiomérico
eq.	equivalente
EtOAc	acetato de etilo
HF×Pyr	Fluoruro de hidrógeno piridina
<i>hs</i>	<i>homo sapiens</i>
LDA	diisopropilamida de litio
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
Pd(AtaPhos) ₂ Cl ₂	bis(di- <i>tert</i> -butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaldio(II)
ta	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención (en minutos)
dn	durante la noche
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBAOH	hidróxido de tetrabutilamonio
TBDPS-Cl	<i>tert</i> -butil-cloro-difenil-silano
TBSCl	<i>tert</i> -butil-cloro-dimetil-silano
TEA	<i>N,N</i> -dietiletanamina
TFA	ácido 2,2,2-trifluoroacético
pTSA	ácido 4-metilbencenosulfónico
THF	tetrahidrofurano
TMP-MgCl	solución de complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio y cloruro de litio
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno
BrettPhos	2-(Diciclohexilfosfina)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo
JosiPhos	(2 <i>R</i>)-1-[(1 <i>R</i>)-1-(Diciclohexilfosfina)etil]-2-(difenilfosfina)ferroceno
JosiPhos Pd G3	Metanosulfonato de {(<i>R</i>)-1-[(<i>Sp</i>)-2-(diciclohexilfosfina)ferrocenil]etil-di- <i>tert</i> -butilfosfina}[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paldio(II)

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 ₂ Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaldio(0)

Procedimientos generales denominados

Los siguientes son procedimientos experimentales representativos a los que se hace referencia por su nombre en las Preparaciones posteriores.

Procedimiento general de Sonogashira

- 5 La mezcla de 1 eq. de halogenuro de arilo, 2 eq. de acetileno, 0,05 eq. de Pd(PPh₃)₂Cl₂, 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 adecuada, los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, el intermedio en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano/EtOAc como eluyentes.

Desprotección con Procedimiento general de HFIP

- 10 El sustrato en HFIP (10 mL/mmol) se mantuvo a 100-120 °C en un frasco a presión. Después de alcanzar una conversión adecuada, los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, el intermedio en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano/EtOAc como eluyentes.

Procedimiento general de desprotección e hidrólisis

- 15 La mezcla de 1 eq. de sustrato y 100 eq. de HfPy en MeCN (15 mL/mmol) se agitó a 60 °C. Después de alcanzar una conversión adecuada, los compuestos volátiles se retiraron a 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 ta. Después de alcanzar una conversión adecuada, los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida; el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH (con NH₃ al 1,2 %) como eluyentes.

Procedimiento general de alquilación

- 20 La mezcla de 1 eq. de fenol/carbamato, 1-2 eq. de yoduro/bromuro de alquilo y 2-3 eq. de Cs₂CO₃ en acetona (5 mL/mmol) se agitó a ta para fenoles y a 55 °C para carbamatos. Después de alcanzar una conversión adecuada, los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, el intermedio en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano/EtOAc como eluyentes.

Procedimiento general de alquilación con tosilato

- 25 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 se suspendieron 5 eq. como la amina adecuada en MeCN (5 mL/mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó a esa temperatura hasta que no se observó ninguna conversión adicional. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se inyectó en una columna de gel de sílice preacondicionada con DCM. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH (NH₃ al 1,2 %) como eluyentes.

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 ta. Después de alcanzar una conversión adecuada, los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, el intermedio en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano/EtOAc como eluyentes.

Procedimiento general I de Buchwald

La mezcla de 1 eq. de cloro-sustrato, 2 eq. de 1,3-benzotiazol-2-amina, 0,1 eq. de Pd₂(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 adecuada, 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 ultrarrápida usando heptano/EtOAc como eluyentes.

Procedimiento general II de Buchwald

La mezcla de compuesto de cloro, 2 eq. de 1,3-benzotiazol-2-amina, JosiPhos Pd (G3) al 10 % en moles y 3 eq. de DIPE suspendido en 1,4-dioxano (5 mL/mmol) se agitó a reflujo hasta que no se observó ninguna conversión adicional.

Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice de 120 g usando heptano-EtOAc o DCM-MeOH (NH₃ al 1,2 %) como eluyentes.

Procedimiento general de Mitsunobu

- 5 A la mezcla de 1 eq. de alcohol alifático, 1 eq. de carbamato/fenol y 1 eq. de trifetilfosfina en tolueno (5 mL/mmol) se le añadió 1 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50 °C para el carbamato y a ta para el fenol. Después de alcanzar una conversión adecuada, los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, el intermedio en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano/EtOAc como eluyentes.

Procedimiento general de Finkelstein

- 10 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 adecuada, los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida, el intermedio en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano/EtOAc como eluyentes.

Procedimiento general de formación de sales cuaternarias

- 15 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 se suspendieron 20 eq. como la amina adecuada en CyOH (5 mL/mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 140 °C y se agitó a esa temperatura hasta que no se observó ninguna conversión adicional. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se inyectó en una columna de gel de sílice preacondicionada con DCM. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH (NH₃ al 1,2 %) como eluyentes.

Procedimiento general de desprotección de sales cuaternarias

- 20 A una solución de THF (5 mL/mmol) de la sal cuaternaria adecuada se le añadieron 3 eq. de TBAF y después la mezcla se agitó a ta hasta que no se observó ninguna conversión adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida. A una suspensión de 1 eq. de sal cuaternaria desalilada en MeCN seco (15 mL/mmol), se le añadieron 100 eq. de HF x Pyr y después se agitó a 60 °C. Después de alcanzar una conversión adecuada, los compuestos volátiles se retiraron a 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 ta. Después de alcanzar una conversión adecuada, los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH (con NH₃ al 1,2 %) como eluyentes.

Procedimiento general de preparación de aminas propargílicas

- 30 Un vial secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE*, se cargó con 2 eq. de PPh₃ y 2 eq. de imidazol, y después se añadió DCM (5 mL/mmol). A la mezcla resultante se le añadieron 2 eq. de yodo en porciones y después se agitó durante 15 min a ta. A la mezcla resultante se le añadió 1 eq. del alcohol adecuado disuelto en DCM y se agitó a ta hasta que no se observó ninguna conversión adicional. Al compuesto de yodo generado se le añadieron 20 eq. de la amina adecuada y después se agitó durante 30 min a ta, mientras se observaba una conversión total. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando los eluyentes DCM y MeOH (NH₃ al 1,2 %).

Procedimiento general de preparación de aminas propargílicas catalizado por plata

- 40 Un vial de 24 mL se equipó con una barra de agitación y se cargó con 1 eq. de ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-(4-etinil-2-fluoro-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxílico, 20 eq. de paraformaldehído/acetona y 20 eq. de la amina adecuada y se agitaron en etanol seco (5 mL/mmol) en presencia de 20 % en moles de tosilato de plata a 80 °C hasta que no se observó ninguna conversión adicional. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH (NH₃ al 1,2 %) como eluyentes.

Procedimiento general de hidrólisis

- 45 El éster metílico adecuado se suspendió en una mezcla 1:1 de THF - agua (5 mL/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOH x H₂O, y la mezcla se agitó a 50 °C. Después de alcanzar una conversión adecuada, los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida; el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH (con NH₃ al 1,2 %) como eluyentes.

Procedimiento general de sustitución de amina e hidrólisis

- 50 Al producto de cualquiera de las **Preparaciones 12, 13 y 14** en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y *N*-metil-2-pirrolidona (10 mL/mmol), se le añadió la amina adecuada (3-10 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2-24 h. Después de la purificación del producto de sustitución mediante cromatografía en columna (gel de sílice, usando DCM y MeOH como eluyentes), el producto se disolvió en THF (10 mL/mmol), y se añadió agua (2 mL/mmol) y LiOHxH₂O

(3-5 eq.). Después, la mezcla de reacción se agitó a 20-40 °C durante 1-4 h. El producto hidrolizado se purificó mediante HPLC preparativa (usando acetonitrilo y solución acuosa 5 mM de NH_4HCO_3 como eluyentes) para proporcionar el producto deseado.

Preparaciones

- 5 Los siguientes detalles experimentales describen la preparación de intermedios de síntesis.

Preparación 1a: 2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

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

- 10 Se suspendieron 50,00 g de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo (193,55 mmol, 1 equiv.) en 600 mL de MeCN seco. Se añadieron 52,25 g de N-yodo succinimida (232,30 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1 M, después con salmuera de nuevo. Después, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano como eluyente para obtener 60 g del producto deseado (156 mmol, rendimiento del 80 %).

- 15 **RMN de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,03/11,06 (br, s), 3,78 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 153,8, 82,5, 77,7, 52,3, 28,3; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{IN}_2\text{O}_4\text{S}$: 384,9713; encontrado 384,9708.

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

- 20 Un matraz de fondo redondo secado en horno de 500 mL, de una sola boca, se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE y un condensador de reflujo. Se cargó con 9,6 g del producto de la Etapa A (25 mmol, 1 equiv.), 2,80 g de prop-2-in-1-ol (2,91 mL, 50 mmol, 2 equiv.) y 36,10 g de DIPA (50 mL, 356,8 mmol, 14,27 equiv.), después se añadieron 125 mL de THF seco y el sistema se aclaró abundantemente con argón. Después de 5 minutos de agitación en atmósfera inerte se añadieron 549 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,25 mmol, 0,05 equiv.) y 238 mg de CuI (1,25 mmol, 0,05 equiv.). Después, la mezcla resultante se calentó hasta 60 °C y se agitó a esa temperatura hasta
- 25 que no se observó ninguna conversión adicional. Se añadió Celite a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 7,30 g del producto deseado (23 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo.

- 30 **RMN de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,1 (s a, 1H), 5,45 (t, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,1 (s a, 1H), 5,45 (t, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 313,0852, encontrado 313,0866.

Etapa C: 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxilato de metilo

- 35 Un frasco a presión de 1 l secado en horno y equipado con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE se cargó con 44,75 g del producto de la Etapa B (143,3 mmol, 1 equiv.), 7,62 g de Pd/C (7,17 mmol, 0,05 equiv.) en 340 mL de etanol, y después se colocó en atmósfera de nitrógeno usando un sistema de hidrogenación. Después de eso, se relleno con 0,4 MPa (4 bar) de H_2 gaseoso y se agitó a ta durante la noche. Se observó una conversión total, pero sólo se formó el producto de olefina. Después de la filtración de los catalizadores a través de un lecho de Celite, se repitió todo el procedimiento con catalizadores nuevos al 5 % en moles. Las mezclas resultantes se agitaron durante la noche para obtener una conversión total. Se añadió Celite a las mezclas de reacción y los compuestos volátiles se retiraron
- 40 a presión reducida. Después se purificó mediante columna de cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 31,9 g del producto deseado (101 mmol, rendimiento del 70,4 %) en forma de cristales de color amarillo claro

- 45 **RMN de ^1H** (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11,61 (s a, 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); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 162,8, 143,1, 135,4, 60,3, 51,9, 34,5, 28,3, 23,4; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 317,1165, encontrado 317,1164 (M+H).

Etapa D: 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

- 50 Un matraz de fondo redondo secado en horno de 250 mL, de una sola boca, equipado con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE, se cargó con 3,40 g de 2-fluoro-4-yodo-fenol (14 mmol, 1 equiv.), 5,00 g del producto de la Etapa C (16 mmol, 1,1 equiv.) y 4,10 g de PPh3 (16 mmol, 1,1 equiv.) disueltos en 71 mL de tolueno seco. Después de 5 min de agitación en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3,10 mL de DIAD (3,20 g, 16 mmol, 1,1 equiv.) en una sola porción 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 después se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes. El producto en bruto se cristalizó a partir de MeOH para proporcionar 4,64 g del producto deseado (9,24 mmol, rendimiento del 66 %).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,64 (s a, 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); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 134, 124,9, 117,6, 68,2, 51,9, 30,5, 28,3, 23,2; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H] $^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{FSI}$: 537,0350; encontrado 537,0348.

Preparación 1b: 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-5-[3-[4-[3-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de fondo redondo secado en horno de 500 mL, de una sola boca, se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE y un condensador de reflujo. Se cargó con 13,41 g de la **Preparación 1a** (25 mmol, 1 equiv.), 8,46 g de *N*-metil-*N*-prop-2-inil-carbamato de *terc*-butilo (50 mmol, 2 equiv.) y 50 mL de DIPA (36,10 g, 50 mL, 356,8 mmol, 14,27 equiv.), después se añadieron 125 mL de THF seco y el sistema se aclaró abundantemente con argón. Después de 5 minutos de agitación en atmósfera inerte se añadieron 549 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,25 mmol, 0,05 equiv.) y 238 mg de CuI (1,25 mmol, 0,05 equiv.). Después, la mezcla resultante se calentó hasta 60 °C y se agitó a esa temperatura hasta que no se observó ninguna conversión adicional. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 10,5 g del producto deseado (18,2 mmol, rendimiento del 72,7 %).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,65 (s a, 1H), 7,31 (d a, 1H), 7,21 (d a, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,46/1,41 (s, 18H); **RMN de ^{13}C** (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] $^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$: 578,2330; encontrado 578,2331.

Preparación 1c: 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de fondo redondo secado en horno de 250 mL, de una sola boca, se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE y un condensador de reflujo. Se cargó con 5,36 g de la **Preparación 1a** (10 mmol, 1 equiv.), 1,66 g de *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amina (20 mmol, 2 equiv.) y 20 mL de DIPA (142,7 mmol, 14,27 equiv.), después se añadieron 50 mL de THF seco y el sistema se aclaró abundantemente con argón. Después de 5 minutos de agitación en atmósfera inerte se añadieron 220 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,5 mmol, 0,05 equiv.) y 95 de CuI (0,5 mmol, 0,05 equiv.). Después, la mezcla resultante se calentó hasta 60 °C y se agitó a esa temperatura hasta que no se observó ninguna conversión adicional. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2 %) como eluyentes para proporcionar 4,5 g del producto deseado (7,8 mmol, rendimiento del 78 %).

RMN ^1H (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); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,8, 147,3, 129, 119,2, 115,4, 84,3, 68, 51,9, 48,1, 44,2, 30,6, 28,3, 23,2; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H] $^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: 492,1962; encontrado 492,1956 (M+H).

Preparación 1d: 2-(((*terc*-Butoxi)carbonil)amino)-5-(3-yodopropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la **Preparación 1a**, *Etapa C* (5 g, 15,8 mmol, 1 eq.) en dietil éter (175 mL) y acetonitrilo (35 mL) se le añadió imidazol (1,57 mL, 23,71 mmol, 1,5 eq.) seguido de trifenilfosfina (3,73 g, 14,22 mmol, 1,5 eq.) y yodo (6,02 g, 23,71 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo (150 mL) y tiosulfato de sodio acuoso al 10 % (250 mL), y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (200 mL) y salmuera (150 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dietil éter y se dejó envejecer a temperatura de nevera durante la noche. Los cristales resultantes se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (Combiflash Rf, columna de sílice de 80 g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado (5,77 g, 13,53 mmol, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_4\text{S}$) 427 [M+H] $^+$; TR 0,88 (LCMS-V-B2)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,67 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,29 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 2,09 (dc, J = 8,7, 6,8 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

Preparación 2a: 3-(3,6-Dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propan-1-ol

Etapa A: [(pent-4-in-1-iloxi)metil]benceno

A un matraz secado en horno se le añadió 4-pentin-1-ol (11,1 mL, 119 mmol, 1 eq.) en THF (100 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 %; 7,13 g, 178 mmol, 1,5 eq.) en porciones y la mezcla se dejó agitar durante 30 min a 0 °C antes de la adición gota a gota de bromuro de bencilo (15,6 mL, 131 mmol, 1,1 eq.).

La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, después se enfrió a 0 °C, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) y se diluyó con agua (30 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con hidróxido de amonio acuoso diluido (150 mL) y salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 330 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 10 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un líquido de color amarillo (19,5 g, 112 mmol, 94 %).

LC/MS (C₁₂H₁₄O) 175 [M+H]⁺; TR 1,28 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,37 - 7,32 (m, 4H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,32 (td, J = 7,1, 2,6 Hz, 2H), 1,95 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 1,83 (tt, J = 7,1, 6,2 Hz, 2H).

Etapa B: [(hex-4-in-1-iloxi) metil]benceno

A un matraz secado en horno se le añadió el producto de la Etapa A (19,5 g, 112 mmol, 1 eq.) y tetrahidrofurano (200 mL) y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió *n*-butil-litio (66,9 mL, 135 mmol, 1,2 eq.) gota a gota durante 30 min y la reacción se agitó durante 1 h. Después se añadió yodometano (10,5 mL, 168 mmol, 1,5 eq.) gota a gota y la mezcla se dejó calentar a 0 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL), se diluyó con agua (40 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con tiosulfato de sodio acuoso 2M (200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 330 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 10 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un líquido de color amarillo (19,2 g, 0,1 mol, 91 %).

LC/MS (C₁₃H₁₆O) 189 [M+H]⁺; TR 1,34 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41-7,23 (m, 5H), 4,46 (s, 2H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,70 - 1,65 (m, 2H).

Etapa C: 4-[3-(benciloxi)propil]-3,6-dicloro-5-metilpiridazina

Una solución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (5 g, 33,1 mmol, 1 eq.) y el producto de la Etapa B (7,48 g, 39,8 mmol, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano (30 mL) se calentó a 160 °C durante 19 h en un matraz sellado. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 220 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color naranja (7,32 g, 23,5 mmol, 71 %).

LC/MS (C₁₅H₁₆Cl₂N₂O) 311 [M+H]⁺; TR 1,35 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 - 7,18 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 3,53 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,96-2,83 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,88 - 1,69 (m, 2H).

Etapa D: 3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propan-1-ol

A una solución enfriada del producto de la Etapa C (7,32 g, 23,5 mmol, 1 eq.) en diclorometano (100 mL) se le añadió una solución de tricloruro de boro (1 M en diclorometano; 58,8 mL, 58,8 mmol, 2,5 eq.) gota a gota y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió añadiendo metanol y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (100 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL), y la fase orgánica se lavó con salmuera (150 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 80 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (4,19 g, 19 mmol, 81 %).

LC/MS (C₈H₁₀Cl₂N₂O) 221 [M+H]⁺; TR 0,84 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,67 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,49 (td, J = 6,0, 5,1 Hz, 2H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,72 - 1,59 (m, 2H).

Preparación 2b: 2-[terc-butil(difenil)silil]oxi-3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propan-1-ol (enantiopuro, a partir del Enantiómero 2 de la Etapa A)

Etapa A: 3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)-2-hidroxi-propanoato de etilo

A 3,6-dicloro-4,5-dimetil-piridazina (26,5 g, 150 mmol) en THF seco (375 mL) se le añadió gota a gota TMP-MgCl x LiCl (165 mL, 165 mmol, 1,1 eq.) a -78 °C, después, la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La sal de Mg generada se transfirió a una solución de 2-oxoacetato de etilo (45,9 g, 225 mmol, 1,5 eq.) en THF seco (375 mL) a

0 °C, después se agitó durante 30 min a 0 °C. Después de interrumpir la reacción con solución acuosa saturada de NH₄Cl y la extracción con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 11 g (26,3 %) del compuesto deseado.

- 5 **RMN de ¹H** (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,85 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,12 (c, 2H), 3,19 (d, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,17 (t, 3H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 172,8, 157,6, 157,2, 141,4, 139,3, 68,8, 61,2, 35,2, 17,3, 14,4. **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₀H₁₃Cl₂N₂O₃: 279,0303, encontrado 279,0301.

Los enantiómeros del producto deseado se separaron en una columna quiral AS-V (100*500 mm, 20 μm) usando EtOH-heptano 10:90 como eluyentes para proporcionar el Enantiómero 1 (que eluyó en primer lugar) del 99,6 % de ee y el Enantiómero 2 (que eluyó en último lugar) del 99,1 % de ee.

Etapa B: 2-[terc-butil(difenil)silil]oxi-3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propanoato de etilo

Al Enantiómero 2 de la Etapa A (4500 mg, 16 mmol, imidazol (2200 mg, 2,0 eq.) en THF (81 mL) se le añadió gota a gota TBDPS-C1 (8900 mg, 2,0 eq.), después se agitó a ta durante 18 h. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar el producto deseado (6200 mg, 74 %).

- 15 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,52-7,27 (m, 10H), 4,46 (dd, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,35 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,34 (s, 3H), 0,93 (t, 3H), 0,87 (s, 9H).

Etapa C: 2-[terc-butil(difenil)silil]oxi-3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propan-1-ol

Al producto enantiopuro de la Etapa B (3600 mg, 6,95 mmol) en MeOH (35 mL) se le añadió NaBH₄ (2,63 g, 10 eq.) en porciones a 0 °C durante un período de 5 min y se agitó a esa temperatura durante 30 min. Después de interrumpir la reacción con la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar el producto deseado (1,6 g, 48 %).

- 25 **RMN de ¹H** (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,57-7,3 (m, 10H), 4,9 (s a, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,38/3,32 (dd+dd, 2H), 3,13/3,11 (dd+dd, 2H), 2,3 (s, 3H), 0,8 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆) ppm 72,7, 65,5, 35,5, 26,9, 17,2; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₉Cl₂N₂O₂Si: 475,1369, encontrado 475,1362.

Preparación 2c: 2-(3,6-Dicloro-5-metil-piridazin-4-il)etanol

Etapa A: 3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propano-1,2-diol

A 700 mg (2,5 mmol) del producto de la Preparación 2b, Etapa A en 3 mL de metanol se les añadieron 285 mg (3 eq.) de NaBH₄ a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después de interrumpir la reacción con una solución saturada de NH₄Cl, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando DCM y MeOH (NH₃ al 1,2 %) como eluyentes para proporcionar 500 mg (84 %) del compuesto deseado.

- 30 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,90 (bd, 1H), 4,83 (s a, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H).

Etapa B: 2-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)acetaldehído

35 A una solución de 237 mg del producto de la Etapa A (1 mmol.) en 5 mL de acetona/H₂O (4:1) enfriada a 0 °C, después se le añadieron 427 mg de peryodato de sodio (2 mmol, 2 eq.) en porciones. Después de agitar 2 h a ta, la mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano-EtOAc como eluyentes para proporcionar 200 mg del producto deseado (97 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,71 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,35 (s, 3H).

40 **Etapa C: 2-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)etanol**

A una solución de 200 mg del producto de la Etapa B (0,97 mmol) en 3 mL de metanol se le añadieron en pequeñas porciones 110 mg (2,92 mmol, 3 eq.) de borohidruro de sodio a 0 °C. Después de 15 min de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano-EtOAc como eluyentes para proporcionar 180 mg (89 %) del producto deseado.

- 45 **RMN de ¹H** (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,9 (t, 1H), 3,65 (m, 2H), 3 (t, 2H), 2,45 (s, 3H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 157,5, 157,2, 140,9, 140,7, 59,1, 34, 17,1; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₇H₉Cl₂N₂O: 207,0086, encontrado 207,0083.

Preparación 2e: 3-(3,6-Dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propanal

50 A un matraz secado en horno se le añadió sulfóxido de dimetilo (3,08 mL, 43,4 mmol, 2,4 eq.) y diclorometano (100 mL)

y la solución se enfrió a -78 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (2M en diclorometano; 13,6 mL, 27,1 mmol, 1,5 eq.) gota a gota y la reacción se dejó agitar durante 1 h. Después se añadió gota a gota una solución del producto de la **Preparación 2a** (4 g, 18,1 mmol, 1 eq.) en diclorometano (20 mL) y la mezcla se dejó agitar durante 1 h. Se añadió trietilamina (15,1 mL, 109 mmol, 6 eq.) y la reacción se dejó calentar a 0 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (50 mL) y después se repartió entre bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y diclorometano (200 mL), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (200 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (2,27 g, 10,4 mmol, 57 %).

LC/MS (C₈H₈Cl₂N₂O) 219 [M+H]⁺; TR 0,87 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H), 3,03 (dd, J = 8,7, 7,0 Hz, 2H), 2,86 - 2,69 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).

Preparación 3a: 2-(3-Cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Etapas A: 2-[[[(*tert*-Butoxi)carbonil][3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propil]amino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** partiendo de 4,85 g de la **Preparación 1a** (9,04 mmol, 1 equiv.) como el carbamato adecuado y 2 g de la **Preparación 2a** (9,04 mmol, 1 equiv.) como el alcohol adecuado, se obtuvieron 4,6 g del producto deseado (rendimiento del 69 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,56 (dd, 1H), 7,44 (dm, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 162,7, 157,6, 156,7, 156,5/153,2, 152,2, 147, 142,1, 139,8, 134, 124,9, 117,6, 84, 82,4, 68,1, 52,1, 46,1, 30,4, 28,1, 27,5, 25,8, 23,1, 16,4; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₁Cl₂FIN₄O₅S: 739,0415, encontrado 739,0395.

Etapas B: 2-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando **Desprotección con Procedimiento general de HFIPA** partiendo del producto de la *Etapas A* como el carbamato adecuado, se obtuvieron 3,70 g del producto deseado (rendimiento del 97 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,71 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,44 (dm, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2 (m, 2H), 1,76 (m, 2H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 164,6, 163, 152,3, 147,1, 134,1, 124,8, 117,6, 82,4, 68,1, 51,9, 44, 30,7, 28, 26,9, 23,3, 16,4; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₃Cl₂FIN₄O₃S: 638,9891, encontrado 638,9888.

Etapas C: 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Una suspensión de 3 g del producto de la *Etapas B* (4,69 mmol, 1 eq.) y 1,81 g de carbonato de cesio (9,3853 mmol, 2 eq.) se agitó a 80 °C durante 3 h en 25 mL de 1,4-dioxano seco hasta alcanzar la conversión completa. La mezcla de reacción se evaporó directamente a *Celite* y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM-MeOH como eluyentes para obtener 2,67 g del compuesto del título (rendimiento del 94 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,57 (dd, 1H), 7,43 (dm, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,23 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 2,03 (m, 2H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 163,1, 155,4, 152,2, 151,6, 151,2, 147, 142,5, 136, 134,8, 134, 128,9, 124,9, 117,6, 82,3, 68,4, 51,9, 46,3, 30,7, 24,2, 23, 19,7, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂ClFIN₄O₃S: 603,0124, encontrado 603,0108.

Preparación 3b: 5-(3-Hidroxipropil)-2-[4-metil-3-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

Etapas A: 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-[3-(*tert*-butil(dimetil)silil)oxiprop-1-amil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de fondo redondo secado en horno de 1 l, de una sola boca, equipado con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* se cargó con 20 g de la **Preparación 1a**, *Etapas A* (52,05 mmol, 1,0 eq.), 17,73 g de *tert*-butil-dimetil-prop-2-inoxi-silano (21 mL, 104,1 mmol, 2,0 eq.) disueltos en 250 mL de THF seco/25 mL de DIPA y después se colocaron en atmósfera de nitrógeno a través de una entrada de gas. Después, esta solución se cargó con 572 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,30 mmol, 0,025 eq.) y 247 mg de CuI (1,30 mmol, 0,025 eq.). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó a esa temperatura hasta que no se observó ninguna conversión adicional. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó en dos partes mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 18,00 g del producto deseado (rendimiento del 81 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,13 (a., 1H), 4,62 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,13 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 161,2, 52,4, 52,4, 28,3, 26,2, -4,6; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$: 427,1717, encontrado 427,1711.

Etapas B: 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-[3-(terc-butil(dimetil)silil)oxipropil]tiazol-4-carboxilato de metilo

- 5 Se disolvieron 13 g del producto de la *Etapas A* (30,42 mmol, 1,0 eq.) en 150 mL de EtOH y se cargaron con 3,23 g de Pd/C (3,04 mmol, 0,1 eq.). Un autoclave secado en horno de 250 mL y equipado con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE se cargó con la solución, y después se colocó en una atmósfera de nitrógeno usando el sistema de hidrogenación. Después de eso, se rellenó con H_2 gaseoso a 1 MPa (10 bar). Después de 2 horas de agitación a ta, la reacción alcanzó la conversión total. Se añadió Celite a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 9,95 g del producto deseado (rendimiento del 78 %).

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,62 (a., 1H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 1,78 (quint., 2H), 1,46 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,8, 62, 51,9, 34,3, 28,3, 26,3, 23,3, -4,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$: 431,2030, encontrado 431,2025.

- 15 **Etapas C: 2-(terc-butoxicarbonil-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propil]amino)-5-[3-(terc-butil(dimetil)silil)oxipropil]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** partiendo de 9,91 g del producto de la *Etapas B* (23,0 mmol, 1 eq.) como el carbamato adecuado y 5,1 g de la **Preparación 2a** (23,0 mmol, 1 equiv.) como el alcohol adecuado, se obtuvieron 13,02 g del producto deseado (rendimiento del 89 %).

- 20 **RMN de ^1H** (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,09 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,88 (cn, 2H), 1,79 (cn, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,8, 157,7, 156,3, 156,1, 152,8, 144,5, 142,1, 139,9, 135,3, 79,4, 62,1, 52,1, 46,1, 34,1, 28,6, 27,5, 26,3, 25,9, 23,2, 18,4, 16,4, -4,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{SSi}$: 633,2095, encontrado 633,2091.

- 25 **Etapas D: 5-[3-(terc-butil(dimetil)silil)oxipropil]-2-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando **Desprotección con Procedimiento general de HFIPA** partiendo del producto de la *Etapas C* como el carbamato adecuado, se obtuvieron 10,4 g del producto deseado (rendimiento del 95 %).

- 30 **RMN de ^1H** (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,69 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,30 (c, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,78 (cn, 2H), 1,71 (cn, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 164,3, 163,1, 157,7, 156,9, 142,5, 140,0, 137,6, 136,5, 62,0, 51,7, 44,1, 34,4, 28,0, 26,9, 26,3, 23,4, 18,5, 16,5, -4,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{SSi}$: 533,1570, encontrado 533,1566.

Etapas E: 5-[3-(terc-butil(dimetil)silil)oxipropil]-2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

- 35 Un matraz de fondo redondo de una sola boca secado en horno de 250 mL, equipado con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE se cargó con 10,4 g del producto de la *Etapas D* (19,57 mmol, 1,0 eq.), 12,75 g de Cs_2CO_3 (39,13 mmol, 2,0 eq.) y 100 mL de 1,4-dioxano seco. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura de reflujo y se agitó a esa temperatura durante 8 h. Se añadió Celite a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 6,40 g del producto deseado (rendimiento del 66 %).

- 40 **RMN de ^1H** (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,26 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 155,3, 151,8, 151,3, 143,4, 136,1, 134,6, 129,0, 62,1, 52,0, 46,3, 34,4, 26,3, 24,2, 23,1, 19,7, 15,7, -4,8; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{SSi}$: 497,1804, encontrado 497,1796.

- 45 **Etapas F: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-(terc-butil(dimetil)silil)oxipropil] tiazol-4-carboxilato de metilo**

- Un matraz de fondo redondo secado en horno de 250 mL, de una sola boca, se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE y un condensador de reflujo. Se cargó con 6,43 g del producto de la *Etapas E* (12,94 mmol, 1,0 eq.), 3,88 g de 1,3-benzotiazol-2-amina (25,87 mmol, 2,0 equiv.) y 6,75 mL de DIPEA (38,81 mmol, 3,0 equiv.), después se añadieron 65 mL de CyOH. Y después el sistema se aclaró abundantemente con argón. Después de 5 minutos de agitación en atmósfera inerte, se añadieron 1,18 g de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,29 mmol, 0,1 eq.) y 1,49 g de XantPhos (2,587 mmol, 0,2 eq.). Después, la mezcla resultante se calentó hasta 140 °C y se agitó a esa temperatura durante 1 hora para alcanzar la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inyectó directamente en una columna de gel de sílice preacondicionada, y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 6,85 g del producto deseado (rendimiento del

87 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,82 (a., 1H), 7,52 (a., 1H), 7,37 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 163,2, 155,6, 148,8, 148,6, 142,3, 134,5, 127,6, 126,5, 122,5, 122, 62,0, 51,9, 46,3, 34,4, 26,4, 23,9, 22,9, 20,3, 12,8, -4,8; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₉N₆O₃S₂Si: 611,2288, encontrado 611,2284.

Etapas G: 5-[3-(terc-butil(dimetil)silil)oxipropil]-2-[4-metil-3-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

Se disolvieron 5,00 g del producto de la *Etapas F* (8,18 mmol, 1,0 eq.) en 50 mL de DCM seco y se añadieron 50 mg de DMAP (0,41 mmol, 0,05 eq.) y 2,85 mL de DIPEA (16,37 mmol, 2,0 eq.) a 0 °C. Después se añadieron 2,24 mL de 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano (12,69 mmol, 1,5 eq.) durante un período de 5 minutos a 0 °C, y la mezcla resultante se puso en el frigorífico durante una noche, mientras se observaba una conversión completa. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 3,85 g del producto deseado (rendimiento del 63 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,6-7,15 (m, 4H), 5,83 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 0,96 (t, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,1 (s, 6H), -0,07 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 163,6, 157,7, 156,4, 154,7, 148,5, 143,7, 137,6, 134,1, 132,6, 126,1, 125,6, 73,2, 66,9, 62,5, 51,9, 46, 34,3, 26,1, 24,2, 23,4, 20,6, 18,0, 12,9, -1,4, -5,2; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₅₃N₆O₄S₂Si: 741,3102, encontrado 741,3098.

Etapas H: 5-(3-hidroxipropil)-2-[4-metil-3-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

Se disolvieron 3,85 g del producto de la *Etapas G* (5,19 mmol, 1,0 eq.) y 362 mg de ácido canfor sulfónico (1,56 mmol, 0,3 eq.) en 40 mL de DCM/MeOH (2:1). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó a esa temperatura durante la noche. La reacción alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc dos veces. Se añadió *Celite* a las capas orgánicas combinadas y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 2,50 g de compuesto del título (rendimiento del 76 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,44 (dm, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,57 (s a, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 127,1, 123,3, 123,2, 111,9, 72,9, 66,7, 60,6, 51,9, 46,4, 35,0, 23,8, 23,2, 20,4, 17,8, 13, -1,0; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₉N₆O₄S₂Si: 627,2237, encontrado 627,2236.

Preparación 3c: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-(4-etinil-2-fluoro-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxílico

Etapas A: 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[2-fluoro-4-(2-trimetilsililetil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de fondo redondo secado en horno de 250 mL, de una sola boca, se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE y un condensador de reflujo. Se cargó con 5 g de la **Preparación 3a** (8,29 mmol, 1 eq.), 2,34 mL de *etil(trimetil)silano* (16,58 mmol, 2 eq.) y 10 mL de DIPEA, después se añadieron 40 mL de THF seco y el sistema se aclaró abundantemente con argón. Después de 5 minutos de agitación en atmósfera inerte se añadieron 182 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,41 mmol, 0,05 eq.) y 79 mg (0,41 mmol, 0,05 eq.). Después, la mezcla resultante se calentó hasta 60 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 horas para alcanzar la conversión completa. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando Heptano-EtOAc como eluyentes para proporcionar 4,26 g del producto deseado (rendimiento del 89 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,31 (dd 1H), 7,23 (dn, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 0,21 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 163,0, 155,3, 151,7, 151,3, 136,1, 129,4, 129,0, 119,4, 115,3, 104,6, 93,7, 68,2, 51,9, 46,3, 30,7, 24,1, 23,0, 19,7, 15,7, 0,4; **HRMS-ESI** (m/z): [M]⁺ calculado para C₂₇H₃₀ClFN₄O₃SSi: 572,1481, encontrado 572,1480.

Etapas B: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(2-trimetilsililetil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de fondo redondo secado en horno de 100 mL, de una sola boca, con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE se cargó con 4,25 g del producto de la *Etapas A* (7,4 mmol, 1,0 eq.), 2,23 g de 1,3- benzotiazol-2-

amina (14,8 mmol, 2,0 eq.) y 3,87 mL de DIPEA (2,87 mg, 22,2 mmol, 3,0 eq.), después se añadieron 40 mL de ciclohexanol y el sistema se aclaró abundantemente con argón. Después de 5 minutos de agitación en atmósfera inerte se añadieron 679 mg de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,74 mmol, 0,10 eq.) y 858 mg de XantPhos (1,48 mmol, 0,20 eq.). Después, la mezcla resultante se calentó hasta 140 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 min para alcanzar la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inyectó directamente en una columna de gel de sílice preacondicionada, y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,90 g del producto deseado (rendimiento del 77 %).

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,27/10,91 (s a, 1H), 8,1-7,1 (m a, 4H), 7,34 (dd, 1H), 7,24 (dm, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 0,19 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$: 687,2038, encontrado 687,2020.

Etapa C: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-(4-etinil-2-fluoro-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxílico

Un matraz de fondo redondo secado en horno de 10 mL, de una sola boca, se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE y un condensador de reflujo. Se cargó con 343 mg del producto de la *Etapa B* (0,5 mmol, 1,0 eq.) disuelto en 2,5 mL de THF/ H_2O (4: 1). Después se añadieron 105 mg de $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (2,50 mmol, 5,0 eq.) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C y se agitó durante 4 h a la presente temperatura. La reacción alcanzó la conversión completa. Se añadió gel de Celite a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2 %) como eluyentes para proporcionar 200 mg de compuesto del título (rendimiento del 66 %).

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,49 (a., 1H), 7,37 (t, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,25 (dm, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,27 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,04 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 164,2, 151,5, 147,9, 129,4, 126,5, 122,5, 122,3, 119,5, 115,5, 114,5, 82,9, 80,5, 68,5, 46,2, 31,0, 23,9, 23,1, 20,3, 12,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}_2$: 601,1486, encontrado 601,1498.

Preparación 3d: 2-[3-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c] piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-hidroxiprop-1- inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Etapa A: 5-[3-[4-[3-(terc-butil(dimetil)silil)oxiprop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 4,00 g de la **Preparación 3a** (6,63 mmol, 1,0 eq.) y 2,26 g de *terc-butil-dimetil-prop-2-inoxi-silano* (13,27 mmol, 2 eq.) como el acetileno adecuado, se obtuvieron 2,80 g del producto deseado (rendimiento del 65 %).

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,27 (dd 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,1 (quint., 2H), 2,03 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,12 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 163,0, 128,9, 119,1, 115,5, 68,3, 52,1, 51,9, 46,3, 30,7, 26,2, 24,2, 23,0, 19,7, 15,7, -4,6; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{ClFN}_4\text{O}_4\text{SSi}$: 645,2128, encontrado 645,2120.

Etapa B: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(terc-butil(dimetil)silil)oxiprop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General II de Buchwald** partiendo de 2,8 g del producto de la *Etapa A* (4,34 mmol, 1,0 eq.) y 1,30 g de *1,3-benzotiazol-2-amina* (8,67 mmol, 2,0 eq.), se obtuvieron 2,1 g del producto deseado (rendimiento del 64 %).

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,25/10,91 (s a, 1H), 7,88 (a, 1H), 7,51 (a, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,17 (t, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (cn, 2H), 2,04 (cn, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,1 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 163,2, 155,7, 151,6, 148,5, 147,6, 141,5, 128,9, 127,6, 126,5, 122,5, 122,3, 119,1, 116,9, 115,5, 114,8, 88,2, 84, 68,4, 52,1, 51,9, 46,4, 31, 26,2, 24, 23,1, 20,4, 12,9, -4,6; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$: 759,2613, encontrado 759,2609.

Etapa C: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-hidroxiprop-1-inil)fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilato de metilo

Un matraz de fondo redondo secado en horno de 100 mL, de una sola boca, se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE y un condensador de reflujo. Se cargó con 2,10 g del producto de la *Etapa B* (2,76 mmol, 1,0 eq.) disuelto en 15 mL de THF. Después se añadieron 3,32 mL de TBAF (3,32 mmol, 1,2 eq., 1 M en THF) gota a gota mediante jeringa durante un período de 2 minutos, y se agitó a esa temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado, después se evaporó directamente a *Celite* y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano-EtOAc como eluyentes para proporcionar 1,6 g del producto deseado

(rendimiento del 90 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,14 (s a, 1H), 7,83 (d a, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,18 (dm, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,08 (t, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,27 (d, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,07 (m, 2H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₀FN₆O₄S₂: 645,1748, encontrado 645,1738.

Preparación 3e: 2-[3-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-*c*] piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3- hidroxipropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Etapas A: 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-[3-[4-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxiprop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 4,00 g de la **Preparación 1a** (7,45 mmol, 1,0 eq.) y 2,54 g de *terc-butil-dimetil-prop-2-inoxi-silano* (14,90 mmol, 2,0 eq.) como el acetileno adecuado, se obtuvieron 1,70 g del producto deseado (rendimiento del 39 %).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,64 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,19 (dm, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,12 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 88,2, 83,8.

Etapas B: 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-[3-[4-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un autoclave secado en horno de 50 mL se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE*. Se cargó con 1,70 g del producto de la *Etapas A* (2,9 mmol, 1,0 eq.), 310 mg de Pd/C (0,29 mmol, 0,10 eq.) y 15 mL de etanol, y después se inertizó usando vacío y nitrógeno, por último se rellenó con hidrógeno gaseoso a 1 MPa (10 bar) de presión. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas para alcanzar la conversión completa. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 1,2 g del producto deseado (rendimiento del 70 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,64 (a., 1H), 7,02 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,04 (quint., 2H), 1,70 (quint., 2H), 1,45 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 162,8, 156,2/153,5, 152,0, 144,7, 141,9, 135,8, 135,5, 124,6, 116,2, 115,5, 68,1, 62,0, 51,9, 34,3, 30,8, 30,8, 28,3, 26,2, 23,2, -4,9.

Etapas C: 2-[terc-butoxicarbonil-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** partiendo de 1,16 g del producto de la *Etapas B* (2,0 mmol, 1,0 eq.) como carbamato adecuado y 484 mg de la **Preparación 2a** (2,2 mmol, 1,1 eq.) como el alcohol adecuado, se obtuvieron 1,2 g del producto deseado (rendimiento del 77 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,02 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,05 (quint., 2H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (quint., 2H), 1,48 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 162,7, 156,4/153, 152,0, 144,7, 143,6, 142/139,8, 141,9, 135,5, 124,6, 116,2, 115,4, 68,1, 62,0, 52,0, 46,1, 34,2, 30,8, 30,7, 28,0, 27,5, 26,2, 25,8, 23,2, 16,4, -4,9;

Etapas D: 5-[3-[4-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando **Desprotección con Procedimiento general de HFIPA** partiendo de 1,2 g del producto de la *Etapas C* como el carbamato adecuado, se obtuvieron 790 mg del producto deseado (rendimiento del 75 %).

Etapas E: 5-[3-[4-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

Un frasco a presión secado en horno de 25 mL y equipado con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* se cargó con 1,2 g del producto de la *Etapas D* (1,75 mmol, 1,0 equiv.) y 680 mg de carbonato de cesio (3,50 mmol, 2,0 equiv.) suspendidos en 10 mL de 1,4-dioxano. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 3 h, cuando la reacción alcanzó la conversión completa. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con DCM y MeOH (que contenían NH₃ al 1,2 %) como eluyentes para proporcionar 1,0 g del producto deseado (rendimiento del 88 %).

Etapas F: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General II de Buchwald** partiendo de 630 mg del producto de la *Etapa E* (0,97 mmol, 1,0 eq.) y 291 mg de *1,3-benzotiazol-2-amina* (1,94 mmol, 2,0 eq.), Se obtuvieron 600 mg del producto deseado (81 %).

Etapa G: *2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-hidroxipropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo*

Un matraz de fondo redondo secado en horno de 250 mL, se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE*. Se cargó con 600 mg del producto de la *Etapa F* (0,78 mmol, 1,0 eq.) disuelto en 10 mL de THF, y después se añadieron 936 µl de TBAF (0,963 mmol, 1,2 eq.) gota a gota. Después de 1 hora de agitación, se observó la conversión total. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc y MeOH (NH_3 al 1,2 %) como eluyentes para proporcionar 450 mg del producto deseado (rendimiento del 89 %).

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,87 (a, 1H), 7,49 (a, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,44 (a, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,1 (cn, 2H), 2,04 (cn, 2H), 1,65 (cn, 2H); **RMN de ^{13}C** (500 MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ ppm 163,2, 155,6, 152,0, 148,5, 144,7, 141,7, 135,9, 134,8, 127,6, 126,5, 124,7, 122,5, 122,3, 116,3, 116,0, 115,6, 68,6, 60,4, 52,0, 46,4, 34,6, 31,2, 31,0, 23,9, 23,2, 20,4, 12,9.

Preparación 3f: *2-[3-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo*

Etapa A: *2-[(hex-4-in-1-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo*

A una solución de 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,17 g, 4,97 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (16 mL) se le añadieron hex-4-in-1-amina (725 mg, 7,46 mmol, 1,5 eq.) y trietilamina (1,04 mL, 7,46 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 4 h con 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 60 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color beige (741 mg, 2,94 mmol, 59 %).

LC/MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$) 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 2,32 (LCMS-V-C)

Etapa B: *2-[3-cloro-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo*

A una solución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (443 mg, 2,94 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (15 mL) se le añadió el producto de la Etapa A (741 mg, 2,94 mmol, 1 eq.) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 110 °C durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con metanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color beige (607 mg, 1,79 mmol, 61 %).

LC/MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$) 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 2,41 (LCMS-V-C)

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,06 (s, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 4H), 2,92 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,14-2,01 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa C: *2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo*

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa B (607 mg, 1,79 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (404 mg, 2,69 mmol, 1,5 eq.), XantPhos (207 mg, 0,36 mmol, 0,2 eq.), carbonato de cesio (1,17 g, 3,58 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (36 mL) y el recipiente se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno, después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (164 mg, 0,18 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 150 °C durante 4 horas con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite, después se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó un sólido que se trituró con dietil éter, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (329 mg, 0,73 mmol, 41 %).

LC/MS ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$) 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 2,73 (LCMS-V-C)

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,99 (s a + s, 2H), 7,65 (s a, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 4H), 2,96 - 2,85 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,15 - 2,00 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Preparación 3g: *5-(3-Hidroxipropil)-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo*

Etapla A: 2-(4-metil-3-[[[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la **Preparación 3f** (11,7 g, 25,8 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (700 mL) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (13,5 mL, 77,4 mmol, 3 eq.). Después de 5 min, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 4-(dimetilamino)piridina (630 mg, 5,16 mmol, 0,2 eq.) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (13,6 mL, 77,4 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío, después se repartió entre diclorometano y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 330 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (9,61 g, 16,5 mmol, 64 %).

LC/MS (C₂₇H₃₄N₆O₃SiS₂) 583 [M+H]⁺; TR 2,90 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,38 - 4,23 (m, 4H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapla B: 5-bromo-2-(4-metil-3-[[[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa A (9,61 g, 16,5 mmol, 1 eq.) en diclorometano (400 mL) se le añadió *N*-bromosuccinimida (3,52 g, 19,8 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 220 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (9,66 g, 14,6 mmol, 89 %).

LC/MS (C₂₇H₃₃BrN₆O₃SiS₂) 663 [M+H]⁺; TR 3,13 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,38 (m, 2H), 7,24 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 - 4,23 (m, 4H), 3,72 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 - 2,00 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 0,95 - 0,81 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Etapla C: 5-[[[(1E)-3-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]prop-1-en-1-il]-2-(4-metil-3-[[[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un matraz sellado y secado en horno se le añadió el producto de la Etapa B (9,66 g, 14,6 mmol, 1 eq.), éster pinácólico del ácido (*E*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)propeno-1-il-borónico (5,74 mL, 17,5 mmol, 1,2 eq.), carbonato de potasio (6,05 g, 43,8 mmol, 3 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (1,19 g, 1,46 mmol, 0,1 eq.), tetrahidrofurano (360 mL) y agua (120 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min) y después se calentó a 120 °C durante 2 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 220 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (6,46 g, 8,58 mmol, 59 %).

LC/MS (C₃₆H₅₂N₆O₄Si₂S₂) 753 [M+H]⁺; TR 1,62 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 7,24 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,8 Hz, 1H), 6,28 (dt, J = 16,0, 4,3 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 (dd, J = 4,4, 2,1 Hz, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 4H), 3,72 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,92 - 0,83 (m, 2H), 0,11 ((s, 6H), -0,11 (s, 9H).

Etapla D: 5-[[3-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]propil]-2-(4-metil-3-[[[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa C (6,46 g, 8,58 mmol, 1 eq.) en acetato de etilo (300 mL) se le añadió óxido de platino (IV) (390 mg, 1,72 mmol, 0,2 eq.) en atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se rellenó de nuevo con nitrógeno (x3), después se evacuó, se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de celite, se eluyó con acetato de etilo y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de una goma de color pardo (6,72 g, 8,9 mmol, >100 %).

LC/MS (C₃₆H₅₄N₆O₄Si₂S₂) 755 [M+H]⁺; TR 1,67 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,24 (ddd, J = 8,2, 6,5, 1,9 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 4H), 3,76 - 3,62 (m, 4H), 3,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 - 0,85 (m, 11H), 0,06 (s, 6H), -0,12 (s, 9H).

Etapla E: 5-(3-hidroxipropil)-2-(4-metil-3-((2Z)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden)amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa D (6,72 g, 8,9 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (400 mL) se le añadió ácido clorhídrico (4M en dioxano; 67 mL, 267 mmol, 30 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso 1N (300 mL), después se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 80 % en *iso*-heptano proporcionó un sólido que se trituró con dietil éter, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (3,87 g, 6,04 mmol, 68 %).

LC/MS (C₃₀H₄₀N₆O₄SiS₂) 641 [M+H]⁺; TR 2,80 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,23 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,8 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,56 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 4H), 3,72 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 2H), 3,48 (td, J = 6,3, 5,1 Hz, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Preparación 4a: 4-[[1-(Dimetilamino)metil]-3-biciclo[1.1.1]pentanilo]-2-fluoro-fenol**Etapla A: triciclo[1.1.1.0¹,³]pentano**

Un matraz de 3 bocas de 1 l equipado con una barra agitadora se ensambló con un cabezal fijo unido a un condensador y un matraz de recogida de 250 mL con grifo schlenk, un embudo de goteo de 250 mL y un termómetro [toda la cristalería se montó en caliente, después se conectó a la línea Schlenk y se dejó enfriar en una corriente de nitrógeno]. Una solución de 1,1-dibromo-2,2-bis(clorometil)ciclopropano (59,4 g, 200 mmol, 1 eq.) en dietil éter (200 mL) se enfrió a -45 °C y se añadió fenil-litio (1,9 M en *n*-butil éter; 211 mL, 400 mmol, 2 eq.) a lo largo de 25 min mediante embudo de goteo. Después de la adición completa, la mezcla se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, el matraz receptor se enfrió a -78 °C, y la conexión al colector se cerró brevemente y se reemplazó por un accesorio de bomba de vacío (con entrada de igualación de presión conectada al colector de nitrógeno). Antes de encender la bomba, se reemplazaron el embudo de goteo y el termómetro por tapones de vidrio engrasados previamente. La bomba se llevó a una presión de 20 kPa (200 mbar) y después se abrió la conexión. Durante 3 minutos se redujo gradualmente la presión a 12 kPa (120 mbar) y después se dejó que el recipiente de reacción se calentara a la temperatura ambiente. Después se redujo cuidadosamente la presión a 4,5 kPa (45 mbar) y esta presión se mantuvo durante 45 minutos. Después de este tiempo, el vacío se liberó con nitrógeno y el destilado transparente e incoloro resultante se almacenó a -20 °C. La concentración del producto deseado se determinó como 0,45 M mediante RMN de ¹H.

RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 2,04 (s, 6H).

Etapla B: bromo(3-fluoro-4-metoxifenil)magnesio

A un matraz de 3 bocas de 50 mL equipado con barra agitadora y condensador se le añadió magnesio (681 mg, 28 mmol, 1,4 eq.) y el aparato se calentó fuertemente (~ 500 °C) con una pistola de calor durante 5 min con agitación enérgica y después se dejó enfriar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió dietil éter (5 mL) seguido de 1,2-dibromoetano (172 µL, 2 mmol, 0,1 eq.). La mezcla se calentó a reflujo 4-5 veces durante 5 minutos y después se dejó reposar durante 10 minutos, tras lo cual se observó un reflujo suave. La mezcla se llevó a reflujo constante con calor manual, y después se inició una agitación lenta. En este punto se añadió una solución de 4-bromo-2-fluoroanisil (4,1 g, 20 mmol, 1 eq.) en dietil éter (10 mL) a una velocidad de manera que se mantuviera el reflujo constante y la velocidad de agitación se aumentó (300 rpm). La adición se completó después de 15 minutos. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 0,5 h, después de lo cual había dado como resultado un sistema bifásico transparente. La capa inferior de color pajizo oscuro (10,15 mL) se transfirió a un matraz Schlenk seco mediante jeringa a través de un filtro de PTFE de 0,2 µm. La concentración de la solución se calculó como 1,38 M por titulación frente a una solución de yodo en tetrahidrofurano seco. La solución de producto se usó directamente en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

Etapla C: 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de etilo

A un recipiente a presión ACE de 50 mL, secado en horno y equipado con una barra agitadora, se le añadió el producto de la Etapa B (1,38M en dietil éter; 4,83 mL, 6,67 mmol, 1 eq.) seguido del producto de la Etapa A (0,45M en dietil éter, 14,8 mL, 6,67 mmol, 1 eq.) y el recipiente se selló con un tapón de rosca de teflón provisto de una junta tórica frontal, y se colocó en un bloque calentador precalentado detrás de una pantalla de chorro a 105 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 20 min, y después en agua helada durante 10 min. El tapón de rosca de teflón se reemplazó por un Subaseal unido a la línea de nitrógeno, y la reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió cloroformato de etilo (5,1 mL, 53,3 mmol, 4 eq.) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se repartió entre cloruro de amonio acuoso saturado y dietil éter, y la fase acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se

concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 10 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un líquido incoloro que era una mezcla de producto deseado y subproducto. Este material se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Torrent, cartucho de sílice RediSep™ de 200 g) eluyendo con un gradiente de diclorometano al 0 - 80 % en heptano proporcionó el producto deseado (640 mg, 3,78 mmol, 56 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,09 (t, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,98 (dm, 1 H), 4,08 (c, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 2,22 (s, 6 H), 1,2 (t, 3 H). **RMN de ¹³C** (500 MHz, dmsO-*d*₆) δ ppm 169,8, 151,8, 146,6, 133,0, 122,8, 114,2, 114,2, 60,6, 56,5, 53,2, 41,0, 36,9, 14,6.

HRMS-ESI (m/z): M⁺ calculado para C₁₅H₁₇F O₃: 264,1162, encontrado 264,1156.

Etapa D: ácido 1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)biciclo[1.1.1]pentano-3-carboxílico

Se mezclaron 200 mg del producto de la *Etapa C* (0,76 mmol, 1 eq.) y 159 mg de LiOH·H₂O (3,78 mmol, 5 eq.) en 1,4-dioxano (2 mL/mmol) y *agua* (2 mL/mmol) después se agitaron a ta durante 1 h cuando se observó la conversión total. La mezcla de reacción se hizo básica con una solución de HCl 1:1, después la precipitación se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío d.n. Se aislaron 170 mg (95 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,41 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (dm, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,18 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 171,7, 151,8, 146,6, 133,3, 122,7, 114,2, 114,1, 56,5, 53,1, 40,8, 37,0; **GC-MS-ESI (m/z):** [M]⁺ calculado para C₁₃H₁₃FO₃: 236,0849, encontrado 236,0840.

Etapa E: 1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-N,N-dimetil-biciclo[1.1.1]pentano-3-carboxamida

Se mezclaron 164 mg del producto de la *Etapa D* (1,04 mmol, 1 eq.) y 278 mg de *N,N*-dietiletanamina (1,39 mmol, 2 eq.) en EtOAc (3 mL/mmol) después se añadieron 663 mg de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trioxatrisofinano (al 50 % en peso en EtOAc, 1,04 mmol, 1,5 eq.) en una porción y después la mezcla se agitó a ta durante 40 min. Después del tiempo de reacción se añadieron 0,52 mL de *N*-metilmetanamina (2 M en MeOH, 1,04 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó a ta hasta que se observó la conversión total (60 min). La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se lavó con NaHCO₃ conc., después la fase orgánica se lavó con NaCl conc., se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró, se secó al vacío para proporcionar 187 mg (cuant.) del producto deseado en forma de un sólido de color melocotón.

RMN de ¹H (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); **RMN de ¹³C** (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]⁺ calculado para C₁₅H₁₉FNO₂: 264,1394, encontrado 264,1389.

Etapa F: 1-[3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]-N,N-dimetilmetanamina

Se disolvieron 182 mg del producto de la *Etapa E* (0,69 mmol, 1 eq.) en THF (5 mL/mmol) después se añadieron 1,38 mL de LiAlH₄ (1 M en THF, 1,38 mmol, 2 eq.) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó hasta conseguir la conversión total (aprox. 1 h). La mezcla se enfrió a 0 °C y después se inactivó con NH₄Cl conc. Después del enfriamiento, se añadieron ~5 mL de agua y ~10 mL de EtOAc y se agitó bien. Se añadió HCl 2 M y se separó la fase acuosa (ácida) después la fase orgánica se extrajo con HCl 2 M adicional. Las fases acuosas combinadas se volvieron básicas con NaOH 2 M y se extrajeron con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, secándose al vacío. Se obtuvieron 119 mg (69 %) del producto deseado en forma de un aceite viscoso.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,07 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,93 (dm, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,90 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 151,8, 146,2, 134,5, 122,5, 114,1, 114,0, 60,7, 56,5, 52,9, 46,6, 41,7, 38,0; **HRMS-ESI (m/z):** [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₁FNO: 250,1602, encontrado 250,1596.

Etapa G: 4-[1-[(dimetilamino)metil]-3-biciclo[1.1.1]pentanilo]-2-fluoro-fenol

Se disolvieron 113 mg del producto de la *Etapa F* (0,45 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL/mmol) y después se añadieron 1,36 mL de BBr₃ (1 M en DCM, 1,36 mmol, 3 eq.) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C y después la mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C y a ta hasta conseguir la conversión total (aprox. 45 min). Se añadió DCM y después se vertió en la solución de NaHCO₃, se agitó durante unos minutos y después se neutralizó con NH₄Cl conc. Se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, secándose al vacío. Se obtuvieron 47 mg (cuant.) del producto en bruto deseado en forma de un aceite viscoso.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,95 (t, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,85 (dm, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,24 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 122,4, 117,4, 113,4, 59,5, 54,8, 46,0, 43,8, 34,8; **HRMS-ESI (m/z):** [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₉FNO: 236,1445, encontrado 236,1445.

Preparación 4b: 4-[3-(Dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenol

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 10,00 g de 2-fluoro-4-yodo-fenol (42,0 mmol, 1 eq.) como el fenol adecuado y 5,24 g de *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amina (63 mmol, 1,5 eq.) como el alquino, se obtuvieron 7,30 g (90 %) del producto deseado.

5 **RMN de ^1H** (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); **RMN de ^{13}C** (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): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}$: 194,0976, encontrado 194,0981.

Preparación 4c: *N*-[3-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)prop-2-inil]-*N*-metil-carbamato de *terc*-butilo

10 Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 10,00 g de 2-fluoro-4-yodo-fenol (42,0 mmol, 1 eq.) como el fenol adecuado y 10,67 g de *N*-metil-*N*-prop-2-inil-carbamato de *terc*-butilo (63,1 mmol, 1,5 eq.) como el alquino, se obtuvieron 10,8 g (92 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,32 (s, 1 H), 7,22 (d a, 1H), 7,08 (dm, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); **RMN de ^{13}C** (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): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FNO}_3$: 224,0717, encontrado 224,0720.

Preparación 4d: 4-[3-(Dimetilamino)propil]-2-fluorofenol

15 A una solución del producto de la **Preparación 4b** (1,5 g, 7,76 mmol, 1 eq.) en acetato de etilo (54 mL) y etanol (18 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadió hidrato de óxido de platino(IV) (353 mg, 1,55 mmol, 0,2 eq.). El recipiente se evacuó y se rellenó de nuevo con nitrógeno (x3), después se evacuó, sometido a una atmósfera de hidrógeno y agitado a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de celite, se eluyó con acetato de etilo y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 1N al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado (652 mg, 3,31 mmol, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

LC/MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FNO}$) 198 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 0,44 (LCMS-V-C)

25 **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 6,96 (dd, $J = 12,5, 1,9$ Hz, 1H), 6,88 - 6,76 (m, 2H), 2,47 (dd, $J = 8,5, 6,8$ Hz, 2H), 2,20 - 2,13 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,69 - 1,57 (m, 2H).

Preparación 4e: 4-[2-(Dimetilamino)etoxi]fenol

Etapa A: 4-(metoximetoxi)fenol

30 A una solución de hidroquinona (0,76 mL, 9,08 mmol, 1 eq.) en acetona (30 mL) se le añadió carbonato de potasio (2,51 g, 18,2 mmol, 2 eq.) y clorometil metil éter (0,69 mL, 9,08 mmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 20 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color pardo (601 mg, 3,9 mmol, 43 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 6,91 - 6,80 (m, 2H), 6,72 - 6,62 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,36 (s, 3H).

Etapa B: {2-[4-(metoximetoxi)fenoxi]etil}dimetilamina

40 A una solución del producto de la Etapa A (400 mg, 2,59 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió *N,N*-dimetiletanol amina (526 μL , 5,19 mmol, 2 eq.), azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (1,19 g, 5,19 mmol, 2 eq.) y trifenilfosfina (1,36 g, 5,19 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La reacción se concentró al vacío, se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 7 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color pardo (383 mg, 1,7 mmol, 66 %).

LC/MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$) 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 0,88 (LCMS-V-C)

45 **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,99 - 6,90 (m, 2H), 6,94 - 6,82 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,98 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,59 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,20 (s, 6H).

Etapa C: 4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenol

50 Una solución del producto de la Etapa B (383 mg, 1,7 mmol, 1 eq.) en ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 5 mL, 20 mmol, 11,7 eq.) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío, después se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho SCX humedecido con metanol (10 g), se lavó con metanol, se eluyó con amoníaco metanólico 1,75N y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (249 mg, 1,37 mmol, 812 %).

LC/MS (C₁₀H₁₅NO₂) 182 [M+H]⁺; TR 0,24 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 6,70 - 6,62 (m, 2H), 3,92 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H).

Preparación 4f: 4-[2-(Pirrolidin-1-il)etoxi]fenol

5 Etapa A: 1-[2-[4-(metoximetoxi)fenoxi]etil]pirrolidina

A una solución del producto de la **Preparación 4e**, Etapa A (525 mg, 3,41 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (0,8 mL, 6,81 mmol, 2 eq.), azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (1,57 g, 6,81 mmol, 2 eq.) y trifenilfosfina (1,79 g, 6,81 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se concentró al vacío y se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 7 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color pardo (556 mg, 2,21 mmol, 65 %).

LC/MS (C₁₄H₂₁NO₃) 252 [M+H]⁺; TR 1,09 (LCMS-V-C)

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,98 - 6,91 (m, 2H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,00 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 4H), 1,74 - 1,61 (m, 4H).

Etapa B: 4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenol

Una solución del producto de la Etapa A (556 mg, 2,21 mmol, 1 eq.) en ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 7 mL, 28 mmol, 12,7 eq.) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró al vacío, después se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho SCX humedecido con metanol (10 g), se lavó con metanol, se eluyó con amoníaco metanólico 1,75N y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (453 mg, 2,19 mmol, 99 %).

LC/MS (C₁₂H₁₇NO₂) 208 [M+H]⁺; TR 0,28 (LCMS-V-C)

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 6,70 - 6,62 (m, 2H), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,49 (dt, J = 4,1, 1,4 Hz, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 4H).

Preparación 4g: 4-[2-(Dimetilamino)etil]-2-fluorofenol

Etapa A: 2-fluoro-1-metoxi-4-[(E)-2-nitroetil]benceno

A una solución de 3-fluoro-4-metoxi-benzaldehído (400 mg, 2,6 mmol, 1 eq.) y nitrometano (339 µL, 6,23 mmol, 2,4 eq.) en metanol (50 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1M (20 mL, 20 mmol, 7,71 eq.) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se añadió en porciones a ácido clorhídrico acuoso 8M (12 mL, 96 mmol, 37 eq.), se enfrió a 0 °C y la suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (393 mg, 1,99 mmol, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo.

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 13,5, 1,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 12,6, 2,1 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Etapa B: 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etan-1-amina

A una solución del producto de la Etapa A (393 mg, 1,99 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (12 mL) se le añadió hidruro de litio y aluminio (1M en tetrahidrofurano; 5,98 mL, 5,98 mmol, 3 eq.) y la mezcla se calentó a 40 °C durante la noche. La reacción se interrumpió con agua (1,2 mL) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico acuoso 2N (20 mL) y se lavó con acetato de etilo (x2). Se añadió ácido tartárico (2,1 g) a la fase acuosa y se ajustó el pH a pH 11 con hidróxido de amonio concentrado. La mezcla se extrajo con diclorometano (x3) y los extractos orgánicos combinados se separaron (separador de fases de PTFE) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (252 mg, 1,49 mmol, 75 %).

LC/MS (C₉H₁₂FNO) 170 [M+H]⁺; TR 0,14 (LCMS-V-B1)

45 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,16 - 7,03 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,38 - 3,30 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H).

Etapa C: [2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil]dimetilamina

A una solución del producto de la Etapa B (252 mg, 1,49 mmol, 1 eq.) en metanol (5 mL) se le añadió formaldehído (13,4M en agua; 123 µL, 4,47 mmol, 3 eq.) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (947 mg, 4,47 mmol, 3 eq.) y ácido acético glacial (0,05 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (92 mg, 0,47 mmol, 31 %).

5 **LC/MS** ($C_{11}H_{16}FNO$) 198 $[M+H]^+$; TR 0,82 (LCMS-V-C)

RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,16 - 6,94 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,64 (dd, $J = 8,5, 6,7$ Hz, 2H), 2,41 (dd, $J = 8,5, 6,7$ Hz, 2H), 2,16 (s, 6H).

Etapa D: 4-[2-(dimetilamino)etil]-2-fluorofenol

10 A una solución del producto de la Etapa C (92 mg, 0,47 mmol, 1 eq.) en diclorometano (3,5 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió tribromuro de boro (1M en diclorometano, 1,4 mL, 1,4 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con metanol, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho SCX humedecido con metanol (5 g), se lavó con metanol, se eluyó con amoníaco metanólico 1,75N y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color pardo (41 mg, 0,22 mmol, 48 %).

15 **LC/MS** ($C_{10}H_{14}FNO$) 184 $[M+H]^+$; TR 0,36 (LCMS-V-C)

RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,55 (s, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 6,88 - 6,78 (m, 2H), 2,59 (dd, $J = 8,7, 6,7$ Hz, 2H), 2,38 (dd, $J = 8,6, 6,7$ Hz, 2H), 2,15 (s, 6H).

Preparación 4h: 3-[(Dimetilamino)metil]-5-fluoro-1-metil-1H-indol-6-ol

Etapa A: ácido 6-(benciloxi)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico

20 A una solución agitada de éster metílico del ácido 6-benciloxi-5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (2,5 g, 8,35 mmol, 1 eq.) en una mezcla de tetrahidrofurano (25 mL) y metanol (25 mL) se le añadió una solución de hidróxido de sodio (4 g, 100 mmol, 12 eq.) en agua (30 mL) y la mezcla se agitó durante 2,5 h. La reacción se enfrió en agua helada y se acidificó con agitación mediante la adición lenta de ácido clorhídrico acuoso 2N (60 mL), dando como resultado precipitación. Se añadió agua (80 mL) y la mezcla se agitó durante 45 min, después los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado (2,25 g, 7,89 mmol, 94 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

LC/MS ($C_{16}H_{12}FNO_3$) 284 $[M-H]^-$; TR 1,16 (LCMS-V-B1)

RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,85 (s, 1H), 11,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 5H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,10 (dd, $J = 7,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H).

30 **Etapa B: 6-(benciloxi)-5-fluoro-1H-indol**

Una mezcla del producto de la Etapa A (1,25 g, 4,38 mmol, 1 eq.) y difenil éter (60 mL) se calentó a 290 °C (externo) durante 45 min. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con heptano (180 mL) y se cargó en una columna de sílice preempaquetada humedecida con hexano (80 g) al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, columna de sílice RediSep de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 80 % en hexano proporcionó el producto deseado (372 mg, 1,54 mmol, 35 %) en forma de un sólido de color beige.

LC/MS ($C_{15}H_{12}FNO$) 242 $[M+H]^+$; TR 1,26 (LCMS-V-B1)

RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,00 (s, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,3, 0,8$ Hz, 1H), 6,34 (ddd, $J = 3,0, 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H).

40 **Etapa C: 6-(benciloxi)-5-fluoro-1-metil-1H-indol**

A una solución agitada del producto de la Etapa B (365 mg, 1,51 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (10 mL), enfriada en un baño de agua helada, se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 %; 72,6 mg, 3,03 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió yodometano (0,11 mL, 1,82 mmol, 1,2 eq.), después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió en hielo, después se interrumpió mediante la adición gota a gota de cloruro de amonio acuoso saturado y se vertió lentamente sobre agua helada (40 mL) en agitación dando como resultado la precipitación. Se añadió más hielo (20 mL) y después de 30 min de agitación los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron sucesivamente con agua helada (2 x 30 mL) y hexano (2 x 10 mL) y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado (259 mg, 1,01 mmol, 67 %) en forma de un sólido de color beige.

LC/MS ($C_{16}H_{14}FNO$) 256 $[M+H]^+$; TR 1,36 (LCMS-V-B1)

50 **RMN de 1H** (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 3,1$ Hz,

1H), 6,33 (dd, J = 3,1, 0,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

Etapla D: {[6-(benciloxi)-5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il]metil}dimetilamina

A una mezcla agitada de 1,4-dioxano (5 mL) y ácido acético glacial (5 mL) se le añadió formaldehído acuoso (37 % en peso; 1,18 mL, 14,54 mmol, 14,6 eq.) seguido de dimetilamina acuosa (40 % en peso; 1,42 mL, 12,6 mmol, 12,6 eq.). Esta solución (1,6 mL) se añadió a una solución agitada del producto de la Etapa C (255 mg, 1 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se concentró al vacío, después se añadió hidróxido de sodio acuoso 2N (4 mL) y la suspensión espesa resultante se diluyó con agua (10 mL), se agitó y se enfrió en agua helada durante 15 min, después se filtró, se lavó con agua (x3) y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (290 mg, 0,93 mmol, 93 %) en forma de un sólido de color crema.

LC/MS (C₁₉H₂₁FN₂O) 268 [M+H-NHMe₂]⁺; TR 0,99 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,12 (s, 6H).

Etapla E: 3-[(dimetilamino)metil]-5-fluoro-1-metil-1H-indol-6-ol

Un matraz se cargó con Pd/C al 10 % (50 mg, 0,05 eq.), después se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno (x 2). Se añadió una solución del producto de la Etapa D (285 mg, 0,91 mmol, 1 eq.) en etanol (20 mL) y el matraz se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno (x 3), después se evacuó y se aclaró abundantemente con hidrógeno (x 3), después se sometió a una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de un cartucho HM-N, se eluyó con etanol y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada en fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 Gold RediSep de 50 g) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10 - 100 % en agua proporcionó el producto deseado (69,8 mg, 0,27 mmol, 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino (sal hidrocioruro).

LC/MS (C₁₂H₁₅FN₂O) 178 [M+H-NHMe₂]⁺; TR 0,36 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,60 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,66 (s, 6H), 1,23 (d, J = 6,5 Hz, 1H).

Preparación 4i: 4-[4-(Dimetilamino)butil]-2-fluorofenol

Etapla A: bromuro de [3-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propil]trifenilfosfonio

Se agitaron N-(3-bromopropil)ftalimida (2,75 g, 10,26 mmol, 1 eq.) y trifenilfosfina (2,69 g, 10,3 mmol, 1 eq.) en tolueno (25 mL) y se calentaron a reflujo durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,55 g, 4,81 mmol, 47 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 - 7,85 (m, 7H), 7,82 - 7,71 (m, 12H), 3,80 - 3,64 (m, 4H), 1,99 - 1,90 (m, 2H).

Etapla B: 2-[(3E)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)but-3-en-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

A una solución del producto de la Etapa A (2,55 g, 4,81 mmol, 1 eq.) en tolueno (25 mL) se le añadió 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (741 mg, 4,81 mmol, 1 eq.), seguido de 18-corona-6 (108 µl, 0,48 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en iso-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,48 g, 4,55 mmol, 95 %).

LC/MS (C₁₉H₁₆FNO₃) 302 [OTHER]; TR 2,25 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 - 7,79 (m, 4H), 7,13 - 6,98 (m, 3H), 6,43 - 6,33 (m, 1H), 5,61 (dt, J = 11,7, 7,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 2,64 (cd, J = 7,2, 1,8 Hz, 2H).

Etapla C: (3E)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)but-3-en-1-amina

A una solución del producto de la Etapa B (1,48 g, 4,55 mmol, 1 eq.) en etanol (60 mL) se le añadió metilamina (2M en metanol; 24 mL, 665 mmol, 146 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietil éter, se filtró y se secó al vacío. El sólido en bruto se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 1N (3 x 100 mL). Los extractos acuosos combinados se basificaron con hidróxido de potasio acuoso 4M, se extrajo con acetato de etilo (x2), y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de una goma de color rosa (395 mg, 2,02 mmol, 45 %).

LC/MS (C₁₁H₁₄FNO) 196 [M+H]⁺; TR 1,25 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,24 - 7,04 (m, 4H), 6,44 - 6,30 (m, 1H), 5,63 (dt, J = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,37 (cd, J = 7,1, 2,0 Hz, 2H).

Etapla D: 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)butan-1-amina

- 5 A una solución del producto de la Etapa C (395 mg, 2,02 mmol, 1 eq.) en metanol (10 mL) se le añadió óxido de platino(IV) (45,9 mg, 0,2 mmol, 0,1 eq.) en atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó, se rellenó de nuevo con nitrógeno (x3) y se evacuó, después se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de celite, se eluyó con metanol y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho SCX humedecido con metanol (5 g), se lavó con metanol, se eluyó con amoníaco metanólico 1,75N y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de una goma de color melocotón (219 mg, 1,11 mmol, 55 %).

LC/MS (C₁₁H₁₆FNO) 198 [M+H]⁺; TR 1,18 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,57-2,44 (m, 2H), 1,61 - 1,42 (m, 4H), 1,39 - 1,26 (m, 2H).

15 **Etapla E: [4-(3-fluoro-4-metoxifenil)butil]dimetilamina**

- A una solución del producto de la Etapa D (219 mg, 1,11 mmol, 1 eq.) en metanol (5 mL) se le añadió formaldehído acuoso (37 % en peso; 91,8 µl, 13,4 M, 3,33 mmol, 3 eq.), triacetoxiborohidruro de sodio (706 mg, 3,33 mmol, 3 eq.) y ácido acético glacial (6,36 µl, 0,11 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío, después se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite transparente (163 mg, 0,72 mmol, 65 %).

LC/MS (C₁₃H₂₀OFNO) 226 [M+H]⁺; TR 1,30 (LCMS-V-C)

- 25 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,10 - 7,00 (m, 2H), 6,98 - 6,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,56 - 2,47 (m, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,43 - 1,31 (m, 2H).

Etapla F: 4-[4-(dimetilamino)butil]-2-fluorofenol

- 30 A una solución del producto de la Etapa E (163 mg, 0,72 mmol, 1 eq.) en diclorometano (5 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió tribromuro de boro (1M en diclorometano; 2,17 mL, 2,17 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C, se interrumpió con metanol y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho SCX humedecido con metanol (5 g), se lavó con metanol, se eluyó con amoníaco metanólico 1,75N y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (110 mg, 0,52 mmol, 72 %).

LC/MS (C₁₂H₁₈FNO) 212 [M+H]⁺; TR 0,96 (LCMS-V-C)

- 35 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 12,5, 2,0 Hz, 1H), 6,88 - 6,75 (m, 2H), 2,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,56 - 1,44 (m, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 2H).

Preparación 4i: N-[2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etil]-N-metilcarbamato de terc-butilo

Etapla A: N-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil]carbamato de etilo

- 40 A una solución de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etan-1-amina (263 mg, 1,55 mmol, 1 eq.) en diclorometano (10 mL) se le añadió trietilamina (315 mg, 3,11 mmol, 2 eq.) y la mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición de cloroformiato de etilo (149 µl, 1,55 mmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 1 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una cera de color blanco (245 mg, 1,02 mmol, 65 %).

LC/MS (C₁₂H₁₆FNO₃) 242 [M+H]⁺; TR 1,81 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,13 (t, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 3,96 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,16 (td, J = 7,3, 5,8 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla B: [2-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil](metil)amina

- 50 Una solución del producto de la Etapa A (245 mg, 1,02 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (3 mL) se enfrió a 0 °C. Se

añadió hidruro de litio y aluminio (1M en tetrahidrofurano, 2,54 mL, 2,54 mmol, 2,5 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua (96 µl), seguida de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (96 µl), después agua (288 µl). Se añadió tetrahidrofurano adicional para adyuvar la agitación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió sulfato de magnesio, seguido de acetato de etilo, la mezcla se agitó durante 15 min, después se filtró a través de celite y se eluyó con acetato de etilo. Los disolventes se retiraron al vacío y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite transparente (89 mg, 0,49 mmol, 48 %).

LC/MS (C₁₀H₁₄FNO) 184 [M+H]⁺; TR 0,75 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,15 - 7,01 (m, 2H), 6,96 (ddd, J = 8,3, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 4H), 2,27 (s, 3H).

Etapas C: 2-fluoro-4-[2-(metilamino)etil]fenol

A una solución del producto de la Etapa B (89 mg, 0,49 mmol, 1 eq.) en diclorometano (4 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió tribromuro de boro (1M en diclorometano, 1,46 mL, 1,46 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con metanol, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho SCX humedecido con metanol (5 g), se lavó con metanol, se eluyó con amoníaco metanólico 1,75N y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de una goma de color pardo (62 mg, 0,37 mmol, 75 %).

LC/MS (C₉H₁₂FNO) 170 [M+H]⁺; TR 0,24 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,02 - 6,93 (m, 1H), 6,88 - 6,76 (m, 2H), 2,67 - 2,53 (m, 4H), 2,27 (s, 3H).

Etapas D: N-[2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etil]-N-metilcarbamato de terc-butilo

A una solución del producto de la Etapa C (62 mg, 0,37 mmol, 1 eq.) en diclorometano (5 mL) se le añadió trietilamina (153 µl, 1,1 mmol, 3 eq.) y 4-(dimetilamino)piridina (4,48 mg, 0,04 mmol, 0,1 eq.), seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,09 mL, 0,44 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 85 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (48 mg, 0,18 mmol, 49 %).

LC/MS (C₁₄H₂₀FN₃O) 170 [M-Boc+H]⁺; TR 2,54 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1H), 6,95 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,89 - 6,72 (m, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,64 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,28 (s, 9H).

Preparación 4k: N-[4-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)butil]-N-metilcarbamato de terc-butilo

Etapas A: N-[(3E)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)but-3-en-1-il]carbamato de etilo

A una solución del producto de la **Preparación 4i**, A la etapa C (397 mg, 2,03 mmol, 1 eq.) en diclorometano (20 mL) se le añadió trietilamina (0,57 mL, 4,07 mmol, 2 eq.) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloroformiato de etilo (194 µl, 2,03 mmol, 1 eq.) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 25 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (310 mg, 1,16 mmol, 57 %).

LC/MS (C₁₄H₁₈FNO₃) 268 [M+H]⁺; TR 2,06 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,24 - 7,05 (m, 3H), 6,42 - 6,33 (m, 1H), 5,57 (dt, J = 11,7, 7,2 Hz, 1H), 4,00 (dc, J = 26,6, 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,08 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 2,42 (cd, J = 7,1, 1,9 Hz, 2H), 1,16 (t, 3H).

Etapas B: N-[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)butil]carbamato de etilo

A una solución del producto de la Etapa A (310 mg, 1,16 mmol, 1 eq.) en metanol (12 mL) se le añadió óxido de platino(IV) (26,3 mg, 0,12 mmol, 0,1 eq.) en atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó, se rellenó de nuevo con nitrógeno (x3) y se evacuó, se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de celite, se eluyó con metanol y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite transparente (275 mg, 1,02 mmol, 88 %).

LC/MS (C₁₄H₂₀FN₃O) 270 [M+H]⁺; TR 2,07 (LCMS-V-C)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,12 - 7,00 (m, 3H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 3,96 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,97 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 2,52 - 2,45 (m, 2H), 1,51 (p, J = 7,8, 7,4 Hz, 2H), 1,37 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas C: *[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)butil](metil)amina*

- 5 A una solución del producto de la Etapa B (417 mg, 1,55 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (5 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió hidruro de aluminio y litio (1M en tetrahidrofurano; 3,87 mL, 3,87 mmol, 2,5 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C, se añadió agua (150 μ l), seguida de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (150 μ l) y agua (450 μ l). La mezcla se diluyó con tetrahidrofurano y se agitó durante 30 min. Se añadieron sulfato de magnesio y acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de celite y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 15 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite transparente (222 mg, 1,05 mmol, 68 %). **LC/MS** ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{FNO}$) 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 1,28 (LCMS-V-C)
- 10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,09 - 6,99 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,51 - 2,48 (m, 2H), 2,44 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,61 - 1,47 (m, 2H), 1,47-1,31 (m, 2H).

Etapas D: *2-fluoro-4-[4-(metilamino)butil]fenol*

- 15 A una solución del producto de la Etapa C (222 mg, 1,05 mmol, 1 eq.) en diclorometano (10 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió tribromuro de boro (1M en diclorometano, 3,15 mL, 3,15 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se interrumpió con metanol y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho SCX humedecido con metanol (5 g), se lavó con metanol, se eluyó con amoníaco metanólico 1,4N y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de una goma de color pardo (63 mg, 0,32 mmol, 30 %).
- 20

LC/MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FNO}$) 198 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 1,01 (LCMS-V-C)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,00 - 6,91 (m, 1H), 6,88 - 6,75 (m, 2H), 2,49 - 2,40 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,58 - 1,45 (m, 2H), 1,43 - 1,33 (m, 2H).

Etapas E: *N-[4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)butil]-N-metilcarbamato de terc-butilo*

- 25 A una solución del producto de la Etapa D (63 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) en diclorometano (5 mL) se le añadió trietilamina (133 μ l, 0,96 mmol, 3 eq.) y 4-(dimetilamino)piridina (3,9 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (66 μ l, 0,29 mmol, 0,9 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 35 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado (33 mg, 0,11 mmol, 35 %).
- 30

LC/MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FNO}_3$) 198 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$; TR 2,18 (LCMS-V-C)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 6,88 - 6,74 (m, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,49-2,41 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

- 35 **Preparación 5a:** *1-(1-Adamantilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol*

Etapas A: *1-(1-adamantilmetil)-4-yodo-pirazol*

- La mezcla de 35,9 g de 1-adamantilmetanol (216 mmol), 73,48 g de trifenilfosfina (280 mmol, 1,3 eq.), 54,25 g de 4-yodo-1*H*-pirazol (280 mmol, 1,3 eq.) y 64,4 g de *N*-(*terc*-butoxicarboniliminometil)carbamato de *terc*-butilo (266 mmol, 1,3 eq.) en 1078 mL de THF se agitó a ta durante 48 h. Después de añadir 10,94 g adicionales de 4-yodo-1*H*-pirazol (56 mmol, 0,26 eq.), 12,81 g de *N*-(*terc*-butoxicarboniliminometil)carbamato de *terc*-butilo (53 mmol, 0,26 eq.) y 14,69 g de trifenilfosfina (56 mmol, 0,26 eq.), la reacción se agitó a ta durante 24 h y después se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando DCM como eluyente, se trituró en MeOH frío y se filtró para proporcionar 53,6 g (73 %) del producto deseado en forma de un polvo de color blanco.
- 40

Etapas B: *1-(1-adamantilmetil)-4-yodo-5-metil-pirazol*

- 45 A 9,8 mL de diisopropilamina (69,5 mmol, 1,1 eq.) en 180 mL de THF se le añadieron gota a gota 33,4 mL de una solución 2,5 M de butil-litio (84 mmol, 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 *Etapas A* (64,28 mmol, 1 eq.) en 90 mL de THF, se agitó a -78 °C durante 1 h, se trató con 4,67 mL de metilioduro (73,3 mmol, 1,14 eq.) y se agitó a -78 °C durante 18 h. Después de enfriar con NH_4Cl conc., la reacción se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron, se trituraron en MeOH y se filtraron para proporcionar 21 g (92 %) del producto deseado.
- 50

Etapas C: *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 mmol, 1 eq.) en 300 mL de THF se le añadieron 28,3 mL de una solución 2,5 M de butil-litio (70,8 mmol, 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 mmol, 1,5 eq.) (adición en porciones a lo largo de 40 min), y se mantuvo a -78 °C durante 24 h. Después del enfriamiento con NH₄Cl conc. a ta, la reacción se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron, se trituraron en MeOH y se filtraron para proporcionar 19,7 g (94 %) del producto deseado en forma de cristales de color blanquecino.

RMN de ¹H (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); **RMN de ¹³C** (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]⁺ calculado para C₂₁H₃₄BN₂O₂: 357,2713, encontrado 357,2704.

Preparación 5b: 1-[[1-(3-Metoxipropil)ciclooctil]metil]-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Etapa A: 1-(3-metoxipropil)ciclooctanocarboxilato de metilo

A 4,74 g (1,14 eq.) de diisopropilamina en 90 mL de tetrahidrofurano se le añadieron 18,8 mL (1,14 eq.) de una solución 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 mmol) de ciclooctanocarboxilato de metilo en 40 mL de tetrahidrofurano a lo largo de 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 interrumpir la reacción con la adición de solución saturada de NH₄Cl, la mezcla se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar 8,0 g (80 %) del producto deseado.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 mmol) del producto de la Etapa A en 93 mL de dietil éter se le añadieron 1,76 g (1,25 eq.) de hidruro de litio y aluminio en porciones a 0 °C. Después de agitar a ta durante 2 h, la reacción se interrumpió añadiendo agua helada y se añadieron EtOAc y una solución al 10 % de NaOH. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró para proporcionar 7,4 g (93 %) del producto deseado.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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]-1H-pirazol

A 1,39 g (6,5 mmol) del producto de la Etapa B y 1,64 g (1,3 eq.) de 4-yodo-1H-pirazol en 33 mL de tetrahidrofurano se le 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 ta durante 67 h. A la mezcla se le añadieron 278 mg de 4-yodo-1H-pirazol, 444 mg de trifenilfosfina, y 390 mg de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo y se agitó a ta durante 24 h. Después se repitió la adición de reactivos y la agitación a ta durante 24 h (115 h de agitación en total), la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice) usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 1,24 g (49 %) del producto deseado.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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-1H-pirazol

A 1,2 g (3,07 mmol) del producto de la Etapa C en 5 mL de tetrahidrofurano se le añadieron 3,7 mL (1,2 eq.) de una solución 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 ta durante 20 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice) usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 0,79 g (64 %) del producto deseado.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

Etapa E: 1-[[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil]-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

A la solución de 0,81 g (2 mmol) del producto de la Etapa D en 15 mL de tetrahidrofurano se le añadieron 0,96 mL (1,2 eq.) de una solución 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 ta durante 6 h. Después de interrumpir la reacción con solución saturada de NH₄Cl y extraer con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice) usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 0,33 g (34 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, dmsO-d_6) 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). **RMN de ^{13}C** (500 MHz, dmsO-d_6) 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): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3\text{B}$: 405,3289, encontrado 405,3329.

5 Preparación 5c: 1-[[1-(3-Metoxipropil)ciclohexil]metil]-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

EtapA A: 1-(3-metoxipropil)ciclohexanocarboxilato de metilo

10 A 6,84g (1,09 eq.) de diisopropilamina en 130 mL de tetrahidrofurano se le añadieron 27 mL (1,09 eq.) de una solución 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 a lo largo de 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 interrumpir la reacción con la adición de solución 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.

15 **RMN de ^1H** (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).

EtapA B: [1-(3-metoxipropil) ciclohexil]metanol

20 A 12 g (56,41 mmol) del producto de la Etapa A en 140 mL de dietil éter se le añadieron 2,68 g (1,25 eq.) de hidruro de litio y aluminio en porciones a 0°C . Después de agitar a ta durante 2 h, la reacción se interrumpió añadiendo agua helada y se añadieron EtOAc y una solución al 10 % de NaOH. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró para proporcionar 9,37 g (89 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,41 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,56-1,27 (m, 14H).

EtapA C: 4-yodo-1-[[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil]pirazol

25 A 1,21g (6,5 mmol) del producto de la Etapa B y 2,58 g (2,05 eq.) de 4-yodo-1H-pirazol en 33 mL de tetrahidrofurano se le añadieron 3,5 g (2,05 eq.) de trifenilfosfina y 3,07 g (2,05 eq.) de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. A la mezcla se le añadieron 140 mg de 4-yodo-1H-pirazol, 230 mg de trifenilfosfina, y 200 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo y se agitó a ta durante 24 h. Después se repitió dos veces la adición de reactivos y la agitación a ta durante 24 h (96 h de agitación en total), la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice) usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 1,4 g (59,5 %) del producto deseado.

30 **RMN de ^1H** (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).

EtapA D: 4-yodo-1-[[1-(3-metoxipropil) ciclohexil]metil]-5-metil-pirazol

35 A 3,7 g (10,21 mmol) del producto de la Etapa C en 15 mL de tetrahidrofurano se le añadieron 12,3 mL (1,2 eq.) de una solución 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 ta durante 20 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice) usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 2,85 g (74 %) del producto deseado.

40 **RMN de ^1H** (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).

EtapA E: 1-[[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil]-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)pirazol

45 A la solución de 5,0 g (13,3 mmol) del producto de la Etapa D en 71 mL de tetrahidrofurano se le añadieron 6,38 mL (1,2 eq.) de una solución 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 ta durante 6 h. Después de interrumpir la reacción con solución saturada de NH_4Cl y extraer con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice) usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 2,3 g (46 %) del producto deseado.

50 **RMN de ^1H** (500 MHz, dmsO-d_6) 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). **RMN de ^{13}C** (500 MHz, dmsO-d_6) 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): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{B}$: 376,2897, encontrado 376,3019.

Preparación 6a: 5-Bromo-2-(4-metil-3-[[2-(2Z)-3-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-

iliden]amino)-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**Etapla A: 2-[(pent-3-in-1-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A una solución de 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (538 mg, 2,28 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (10 mL) se le añadió hidrocloreto de pent-3-in-1-amina (300 mg, 2,51 mmol, 1,1 eq.) y trietilamina (0,7 mL, 5,02 mmol, 2,2 eq.) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 3 h con 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color beige (221 mg, 0,93 mmol, 41 %).

LC/MS (C₁₁H₁₄N₂O₂S) 239 [M+H]⁺; TR 2,22 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,38 - 3,28 (m, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 2H), 1,75 (t, J = 2,5 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla B: 2-{3-cloro-4-metil-5H,6H, 7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (140 mg, 0,93 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano se le añadió el producto de la Etapa A (221 mg, 0,93 mmol, 1 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con diclorometano, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (148 mg, 0,46 mmol, 49 %).

LC/MS (C₁₃H₁₃ClN₄O₂S) 325 [M+H]⁺; TR 2,32 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 8,8, 7,7 Hz, 2H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,34 - 3,24 (m, 2H), 2,29 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla C: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H, 7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa B (148 mg, 0,46 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (103 mg, 0,68 mmol, 1,5 eq.), XantPhos (52,7 mg, 0,09 mmol, 0,2 eq.), carbonato de cesio (297 mg, 0,91 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (20 mL) y el recipiente se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno, después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (41,7 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 150 °C durante 2 h con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (103 mg, 0,23 mmol, 52 %). **LC/MS** (C₂₀H₁₈N₆O₂S₂) 439 [M+H]⁺; TR 2,67 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,94 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 4,30 (c, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1, 2,4 Hz, 3H).

Etapla D: 2-(4-metil-3-[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución enfriada del producto de la Etapa C (103 mg, 0,23 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (15 mL) y dimetilformamida (5 mL) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (81,8 µL, 0,47 mmol, 2 eq.). Después de 5 min, se añadieron 4-dimetilaminopiridina (5,74 mg, 0,05 mmol, 0,2 eq.) y [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (103 µL, 0,59 mmol, 2,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 70 % en *iso*heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (98 mg, 0,17 mmol, 73 %).

LC/MS (C₂₆H₃₂N₆O₃SiS₂) sin ionización; TR 3,08 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,48 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,40 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 2H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 - 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapla E: 5-bromo-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa D (98 mg, 0,17 mmol, 1 eq.) en diclorometano (15 mL) se le añadió *N*-bromosuccinimida (39,9 mg, 0,22 mmol, 1,3 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La

purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (98 mg, 0,15 mmol, 88 %).

LC/MS (C₂₆H₃₁BrN₆O₃Si₂) sin ionización; TR 3,22 (LCMS-V-C)

- 5 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,40 - 4,24 (m, 4H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 3,27 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), -0,12 (s, 9H).

Preparación 7: *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

10 **Etapas A: ácido 3-bromo-5,7-dimetiladamantano-1-carboxílico**

Después de agitar hierro (6,7 g, 120 mmol) en bromo (30,7 mL, 600 mmol, 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 ta durante 2 días. Después de la adición de EtOAc, la mezcla de reacción se trató cuidadosamente con una solución saturada de tiosulfato de sodio a 0 °C y se agitó durante 15 min. Después de filtrar a través de un lecho de Celite y aclarar con EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de tiosulfato de sodio y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el producto deseado (34,28 g, 74,6 %), que se usó sin purificación adicional.

- 15 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,33 (a., 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); **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-d₆) 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]⁻ calculado para C₁₃H₁₈BrO₂: 285,0496; encontrado 285,0498.

20 **Etapas B: 3-bromo-5,7-dimetil-1-adamantil-metanol**

Al producto de la Etapa A (34,3 g, 119 mmol) en THF (77,6 mL) se le añadió lentamente una solución 1 M de BH₃-THF en THF (358 mL, 3 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Después se añadió metanol y la agitación durante 30 min, y la purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) permitieron obtener el producto deseado (16,19 g, 49,6 %).

- 25 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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) **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-d₆) 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]⁻ calculado para C₁₃H₂₁O: 193,1598 encontrado: 193,1589.

Etapas C: 1-[3-bromo-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]pirazol

- 30 Al producto de la Etapa B (16,19 g, 59,26 mmol) y 1H-pirazol (4,841 g, 1,2 eq.) en tolueno (178 mL) se le añadió cianometilenotributilfosforano (18,64 mL, 1,2 eq.) en una sola porción y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) proporcionó el producto deseado (17,88 g, 93 %).

- 35 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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); **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculado para C₁₆H₂₃BrN₂: 322,1045 encontrado: 322,1014.

Etapas D: 5-metil-1-[[3-bromo-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]pirazol

- 40 A la solución del producto de la Etapa C (17,88 g, 55,3 mmol) en THF (277 mL) se le añadió butil-litio (2,5 M en THF, 66 mL, 3 eq.) a -78 °C, después de 1 h, se añadió yodometano (17,2 mL, 5 eq.). Después de 10 min, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para proporcionar el producto deseado (18,7 g, 100 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 45 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): 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); **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calculado para C₁₇H₂₆BrN₂: 337,1279 encontrado: 337,1289.

Etapas E: 2-[[3,5-dimetil-7-[[5-metilpirazol-1-il] metil]-1 -adamantil]oxi]etanol

- 50 La mezcla del producto de la Etapa D (18,7 g, 55,3 mmol), etilenglicol (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 purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,29 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,45 (t, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,39 (c, 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); **RMN de ^{13}C** (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]⁺ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$: 319,2386 encontrado: 319,2387.

Etapla F: *terc-butil-difenil-[2-[[3,5-dimetil-7-[(5-metilpirazol-1-il)metil]-1- adamantil]oxi]etoxi]silano*

5 A la mezcla del producto de la Etapa E (17,6 g, 55,3 mmol) e imidazol (5,65 g, 1,5 eq.) en DCM (150 mL) se le añadió *terc*-butil-cloro-difenil-silano (18,6 g, 1,2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) proporcionó el producto deseado (27,0 g, 87,8 %).

10 **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,72-7,34 (m, 10H), 7,29 (d, 1H), 5,99 (a., 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); **RMN de ^{13}C** (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]⁺ calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$: 557,3563 encontrado: 557,3564.

Etapla G: *terc-butil-difenil-[2-[[3-[(4-yodo-5-metil-pirazol-1-il)metil]-5,7-dimetil-1- adamantil]oxi]etoxi]silano*

15 A la solución del producto de la Etapa F (27,0 g, 48,56 mmol) en DMF (243 mL) se le añadió *N*-yodosuccinimida (13,6 g, 1,25 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después se diluyó con agua, la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de tiosulfato de sodio y salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (30,1 g, 90 %).

20 **RMN de ^1H** (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); **RMN de ^{13}C** (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]⁺ calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{IN}_2\text{O}_2\text{Si}$: 683,2530 encontrado: 683,2533.

Etapla H: *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*

25 Al producto de la Etapa G (17,5 g, 25,6 mmol) en THF (128 mL) se le añadió cloro(isopropil)magnesio-LiCl (1,3 M en THF, 24 mL, 1,2 eq.) a 0 °C, la mezcla 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 la dilución con una solución saturada de NH_4Cl y la extracción con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (15,2 g, 86,9 %).

30 **RMN de ^1H** (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); **RMN de ^{13}C** (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]⁺ calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{BN}_2\text{O}_4\text{Si}$: 683,4415 encontrado: 683,4423.

35 **Preparación 8: *terc-butil-[3-[3,5-dimetil-7-[[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]metil]-1-adamantil]propoxi]-difenil-silano***

Etapla A: *1-[[3-alil-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol*

40 Al producto de la Etapa D de la **Preparación 7** (15,66 g, 46,43 mmol) y AgOTf (597 mg, 0,05 eq.) en THF (232 mL) se le añadió una solución 2 M de alilo-Mg-Cl en THF (46,4 mL, 2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. Después de interrumpir con una solución saturada de NH_4Cl y extraer con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (11,32 g, 81,7 %).

45 **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,27 (d, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,01/4,96 (dm+dm, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,83 (d, 2H), 1,15-0,93 (m, 12H), 0,78 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,0, 137,7, 135,0, 117,7, 105,0, 59,0, 47,8, 44,2, 35,0, 31,8, 30,6, 11,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2$: 299,2487 encontrado: 299,2485.

Etapla B: *3-[3,5-dimetil-7-[(5-metilpirazol-1-il) metil]-1- adamantil]propan-1-ol*

50 Al producto de la Etapa A (10,2 g, 34,17 mmol), en THF (85 mL) se le añadió una solución 1 M de BH_3 -THF en THF (85,4 mL, 2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después del tratamiento con una solución 10 M de NaOH (24 mL, 7 eq.) y una solución al 33 % de peróxido de hidrógeno (73 mL, 25 eq.) a 0 °C, la reacción se agitó a ta durante 1 h. Después, se interrumpió con una solución acuosa de HCl, se extrajo con EtOAc y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (9,75 g, 90 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,28 (d, 1H), 5,98 (m, 1H), 4,33 (t, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,22 (s a,

3H), 1,32 (m, 2H), 1,12-0,92 (m, 12H), 1,06 (m, 2H), 0,78 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 137,7, 105,0, 62,1, 59,1, 39,7, 30,7, 26,5, 11,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$: 317,2593 encontrado: 317,2590

Etapas C: *terc-butil-[3-[3,5-dimetil-7-[(5-metilpirazol-1-il)metil]-1-adamantil]propoxi]-difenil-silano*

- 5 Al producto de la Etapa B (9,75 g, 30,8 mmol) e imidazol (3,1 g, 1,5 eq.) en DCM (92 mL) se le añadió *terc*-butil-cloro-difenil-silano (9,45 mL, 1,2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) proporcionó el producto deseado (12,5 g, 73 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,63-7,39 (m, 10H), 7,27 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,59 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,1-0,92 (a., 12H), 1,09 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,77 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 137,7, 105,0, 64,8, 59,1, 39,3, 38,0, 34,2, 31,8, 30,6, 27,2, 26,1, 19,2, 11,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{OSi}$: 555,3771 encontrado: 555,3770.

Etapas D: *terc-butil-[3-[4-(4-yodo-5-metil-pirazol-1-il)metil]-5,7-dimetil-1-adamantil]propoxi]-difenil-silano*

- 15 Al producto de la Etapa C (12,5 g, 22,54 mmol) en DMF (112 mL) se le añadió *N*-yodosuccinimida (6,34 g, 1,25 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después se inactivó con una solución saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato de sodio saturado y salmuera, se secaron y se evaporaron para proporcionar el producto deseado (16,3 g, 105 %). **LC/MS** ($\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{I}\text{N}_2\text{OSi}$) 681 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas E: *terc-butil-[3-[3,5-dimetil-7-[[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]metil]-1-adamantil]propoxil]-difenil-silano*

- 20 Al producto de la Etapa D (16,25 g, 23,9 mmol) en THF (119 mL) se le añadió cloro(isopropil)magnesio-LiCl (1,3 M en THF, 22 mL, 1,2 eq.) a 0 °C, la mezcla se agitó durante 40 min, se trató con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (14,6 mL, 3 eq.), y se agitó durante 10 min. Después de la dilución con una solución saturada de NH_4Cl y la extracción con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (11,4 g, 70 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,59 (d, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,43 (t, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,59 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,41 (cn, 2H), 1,24 (s, 12H), 1,09 (m, 2H), 1,08 (s, 4H), 1,05 (s, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,98 (s, 2H), 0,94 (s, 4H), 0,78 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 146,9, 144,2, 135,5, 133,8, 130,3, 128,3, 104,6, 83,0, 64,7, 64,7, 59,0, 50,6, 48,2, 46,5, 44,1, 39,2, 37,9, 31,8, 30,7, 27,2, 26,1, 25,2, 19,2, 12,0; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{BN}_2\text{O}_3\text{Si}$: 681,4623 encontrado: 681,4631.

- 30 **Preparación 9:** *terc-butil-[2-[[3-[[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]metil]-1-adamantil]oxi]etoxi]-difenil-silano*

Etapas A: *(3-bromo-1-adamantil) metanol*

- 35 Al ácido 3-bromoadamantano-1-carboxílico (10,0 g, 38,6 mmol) en THF (25 mL) se le añadió lentamente una solución 1 M de BH_3 -THF en THF (115 mL, 3 eq.) y la mezcla se agitó durante 48 h. Después de la adición de metanol y la agitación durante 30 min, y la purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) permitieron obtener el producto deseado (8,37 g, 88 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 4,50 (t, 1H), 3,02 (d, 2H), 2,28/2,21 (dm+dm, 4H), 2,11 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,66/1,56 (dm+dm, 2H), 1,48/1,39 (dm+dm, 4H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 70,9, 69,3, 51,3, 49,0, 40,6, 37,3, 35,1, 32,3.

Etapas B: *1-[(3-bromo-1-adamantil) metil]pirazol*

- 40 Al producto de la Etapa A (8,37 g, 34,1 mmol), 1*H*-pirazol (2,79 g, 1,2 eq.) en tolueno (100 mL) se le añadió (cianometileno)tributylfosforano (10,7 mL, 1,2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) proporcionó el producto deseado (8,50 g, 84 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,63 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,23 (t, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,24/2,13 (m+m, 4H), 2,1 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,63/1,50 (m+m, 2H), 1,47/1,43 (m+m, 4H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 138,9, 131,7, 105,1, 68,0, 61,8, 51,8, 48,5, 39,8, 38,3, 34,6, 32,1; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrN}_2$: 295,0810 encontrado: 295,0804.

Etapas C: *1-[(3-bromo-1-adamantil)metil]-5-metil-pirazol*

- 50 Al producto de la Etapa B (1,70 g, 5,76 mmol) en THF (30 mL) se le añadió butil-litio (2,5 M en THF, 12 mL, 5 eq.) a -78 °C. Después de 1 h, se añadió yodometano (7,2 mL, 5 eq.) a la mezcla. Después de 10 min, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para proporcionar el producto deseado (2,0 g, 112 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,31 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,25/2,15 (d+d, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,63/1,52 (d+d, 2H), 1,52/1,49 (d+d, 4H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,2, 138,0, 105,2, 68,2, 58,3, 52,1, 48,5, 40,5, 38,4, 34,5, 32,2, 11,8; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrN}_2$: 309,0966 encontrado: 309,0962.

Etapa D: 2-[[3-[(5-metilpirazol-1-il)metil]-1-adamantil]oxi]etanol

La mezcla del producto de la Etapa C (2,00 g, 6,47 mmol), etilenglicol (14,4 mL, 40 eq.) y DIPEA (5,6 mL, 5 eq.) se agitó a 120 °C durante 6 h. Después de diluir con agua y extraer con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (1,62 g, 86,6 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,28 (d, 1H), 5,99 (m, 1H), 4,46 (t, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,23 (s a, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,61/1,52 (m+m, 4H), 1,47/1,43 (m+m, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,44-1,35 (m, 4H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 137,8, 105,1, 61,8, 61,5, 59,0, 44,6, 40,8, 39,6, 35,7, 30,0, 11,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$: 291,2073 encontrado: 291,2069.

Etapa E: terc-butil-[2-[[3-[(5-metilpirazol-1-il)metil]-1-adamantil]oxi]etoxi]-difenilsilano

Al producto de la Etapa D (6,52 g, 22,5 mmol) e imidazol (2,29 g, 1,5 eq.) en DCM (67 mL) se le añadió terc-butil-cloro-difenil-silano (6,9 mL, 1,2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) proporcionó el producto deseado (11,0 g, 92,7 %). **LC/MS** ($\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$) 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa F: terc-butil-[2-[[3-[(4-yodo-5-metil-pirazol-1-il)metil]-1-adamantil]oxi]etoxi]-difenil-silano

Al producto de la Etapa E (11,0 g, 20,8 mmol) en DMF (105 mL) se le añadió N-yodosuccinimida (5,85 g, 1,25 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Después la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato de sodio saturado y salmuera, se secaron y se evaporaron para proporcionar el producto deseado (11,0 g, 81 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,70-7,36 (m, 10H), 7,44 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,66-1,32 (m, 12H), 0,98 (s, 9H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 142,4, 140,9, 64,4, 61,4, 60,4, 60,3, 30,0, 27,1, 12,2; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{IN}_2\text{O}_2\text{Si}$: 655,2217 encontrado: 655,2217.

Etapa G: terc-butil-[2-[[3-[[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]metil]-1-adamantil]oxi]etoxi]-difenil-silano

Al producto de la Etapa F (11,0 g, 16,8 mmol) en THF (84 mL) se le añadió cloro(isopropil)magnesio-LiCl (1,3 M en THF, 17 mL, 1,2 eq.) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 40 min, se trató con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolano (10,3 mL, 3 eq.), y se agitó durante 10 min. Después de la dilución con una solución saturada de NH_4Cl y la extracción con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y MTBE como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (9,0 g, 82 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,66 (d, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,40 (t, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (a, 2H), 1,60/1,48 (d+d, 4H), 1,44 (d, 2H), 1,44 (s, 2H), 1,40 (d, 4H), 1,23 (s, 12H), 0,97 (s, 9H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 146,9, 144,2, 133,8, 130,2, 128,3, 125,7, 104,6, 83,0, 72,5, 64,4, 61,4, 58,9, 44,6, 40,7, 39,6, 38,7, 35,6, 30,0, 27,1, 25,2, 19,3, 12,1; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{BN}_2\text{O}_4\text{Si}$: 655,4102 encontrado: 655,4108.

Preparación 10: 3-bromo-6-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-1)propilamino]piridina-2-carboxilato de metilo

Etapa A: 6-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-3-bromo-piridina-2-carboxilato de metilo

A 6-amino-3-bromo-piridin-2-carboxilato de metilo (25,0 g, 108,2 mmol) y DMAP (1,3 g, 0,1 eq.) en DCM (541 mL) se le añadió Boc₂O (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 solución saturada de NaHCO_3 y la extracción con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron para proporcionar el producto deseado (45,0 g, 72,3 %).

LC/MS ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{Na}$) 453 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapa B: 3-bromo-6-(terc-butoxicarbonilamino)piridina-2-carboxilato de metilo

Al producto de la Etapa A (42,7 g, 74,34 mmol) en DCM (370 mL) se le 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 solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, las fases

orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y EtOAc como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (28,3 g, 115,2 %).

RMN de ^1H (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** (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** ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{Na}$) 353 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapas C: 3-bromo-6-[terc-butoxicarbonil-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo

Al producto de la Etapa B (10,0 g, 30,1967 mmol) en acetona (150 mL), se le añadieron Cs_2CO_3 (29,5 g, 3 eq.) y 3,6-dicloro-4-(3-yodopropil)-5-metil-piridazina (9,9 g, 1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Después de diluir con agua y extraer con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (17,5 g, 108 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,13 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 165,3, 157,6, 156,6, 153,2, 152,9, 147,2, 143,1, 142,2, 139,7, 122,6, 111,8, 82,2, 53,3, 46,4, 28,1, 27,7, 26,5, 16,3; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{NaO}_4$: 555,0177 encontrado: 555,0172.

Etapas D: 3-bromo-6-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]piridina-2-carboxilato de metilo

El producto de la Etapa C (17,5 g, 32,7 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (330 mL) se agitó a 110 °C durante 18 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y EtOAc como eluyentes) proporcionó el producto deseado (9,9 g, 70 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,63 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,74 (m, 2H) **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 166,5, 141,5, 112,6, 52,9, 40,9, 28,0, 27,0, 16,4.

Preparación 11: 3-bromo-6-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]piridina-2-carboxilato de (4-metoxifenil)metilo

Etapas A: ácido 3-bromo-6-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]piridina-2-carboxílico

La mezcla del producto de la **Preparación 10** (35,39 g, 81,52 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (13,68 g, 4 eq.) en 1,4-dioxano (408 mL) y agua (82 mL) se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de la inactivación con una solución 1 M de HCl y la extracción con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, usando DCM y MeOH como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (27,74 g, 81 %).

LC/MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}_2$) 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas B: 3-bromo-6-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]piridina-2-carboxilato de (4-metoxifenil)metilo

Al producto de la Etapa A (27,7 g, 65,9 mmol), (4-metoxifenil)metanol (16,4 mL, 2 eq.) y PPh_3 (34,6 g, 2 eq.) en tolueno (660 mL) y THF (20 mL) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (26 mL, 2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, usando heptano y EtOAc como eluyentes) proporcionó el producto deseado (23,65 g, 66,4 %).

RMN de ^1H (500 MHz, dmso- d_6) δ ppm 7,62 (d, 1H), 7,37 (dn, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,91 (dm, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,30 (c, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,73 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (500 MHz, dmso- d_6) δ ppm 165,9, 159,7, 157,6, 157,5, 156,8, 148,0, 142,7, 141,5, 139,7, 130,6, 127,8, 114,3, 112,6, 101,6, 67,0, 55,6, 40,9, 28,0, 27,1, 16,4; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}_3$: 539,0252, encontrado: 539,0246.

Preparación 12: 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(p-tolilsulfonilo)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de metilo

Etapas A: 6-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]-3-[5-metil-1-[[3-[2-(terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de metilo

La mezcla del producto de la **Preparación 10** (15,0 g, 34,55 mmol), el producto de la **Preparación 7** (30,7 g, 1,3 eq.), Cs_2CO_3 (33,8 g, 3,0 eq.), y $\text{Pd}(\text{AtaPhos})_2\text{Cl}_2$ (1,53 g, 0,1 eq.) en 1,4-dioxano (207 mL) y H_2O (34,5 mL) se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y EtOAc como eluyentes) proporcionó el producto deseado (18,5 g, 58 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,69-7,37 (m, 10H), 7,32 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,35 (s, 2H), 1,27/1,2 (m+m, 4H), 1,15/1,09 (m+m, 4H), 1,05/0,97 (m+m, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,84 (s, 6H); **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{63}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$: 909,4057 encontrado: 909,4053.

5 **Etapla B:** **6-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-3-[5-metil-1-[[2-(terc-butil(difenil)silil]oxietoxi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de metilo**

La mezcla del producto de la Etapa A (18,5 g, 20,3 mmol), Cs_2CO_3 (13,2 g, 2 eq.), DIPEA (7,1 mL, 2 eq.) y $\text{Pd}(\text{Ataphos})_2\text{Cl}_2$ (900 mg, 0,1 eq.) en 1,4-dioxano (102 mL) se agitó a 110 °C durante 18 h. Después de la filtración y la concentración, el residuo se recogió con DCM, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM y EtOAc como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (12,6 g, 71 %).

10 **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,85 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,66 (dm, 4H), 7,47-7,36 (m, 6H), 7,38 (s, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,99 (a., 2H), 1,38 (s, 2H), 1,32-0,96 (a., 10H), 0,98 (s, 9H), 0,85 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,9, 137,6, 120,5, 64,4, 61,7, 58,9, 52,3, 46,0, 43,4, 30,2, 27,1, 24,6, 21,0, 15,5, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{Si}$: 873,4290 encontrado: 873,4291.

15 **Etapla C:** **metil 6-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-3-[1-[[3-(2-hidroxietoxi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de metilo**

Al producto de la Etapa B (8,46 g, 9,68 mmol) en THF (95 mL) se le añadió una solución 1 M de TBAF en THF (10,6 mL, 1,1 eq.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después de la inactivación con una solución saturada de NH_4Cl y la extracción con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM y MeOH como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (5,38 g, 88 %).

20 **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,46 (t, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,42-0,95 (m, 12H), 0,87 (s, 6H); **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{ClN}_6\text{O}_4$: 635,3113 encontrado: 635,3112.

25 **Etapla D:** **6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-(2-hidroxietoxi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de metilo**

Usando el Procedimiento General I de Buchwald a 130 °C durante 1 h, a partir de 3,7 g del producto de la Etapa C (5,78 mmol) y 1,74 g de 1,3-benzotiazol-2-amina (2 eq.), se obtuvieron 3,1 g del producto deseado (rendimiento del 72 %).

30 **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,82 (a., 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (a., 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 4,46 (a., 1H), 4,00 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (t a., 2H), 3,35 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,42-0,96 (m, 12H), 0,87 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,8, 137,5, 126,4, 122,4, 122,1, 119,0, 62,1, 61,5, 59,0, 52,6, 45,4, 30,2, 24,3, 21,7, 12,6, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$: 749,3597 encontrado: 749,3595.

35 **Etapla E:** **6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de metilo**

Al producto de la Etapa D (3,85 g, 5,14 mmol) y trietilamina (2,15 mL, 3 eq.) en DCM (50 mL) se le añadió *p*-tolilsulfonato de 4-metilbencenosulfonilo (2,51 g, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y EtOAc como eluyentes) proporcionó el producto deseado (3,2 g, 69 %).

40 **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,81 (a., 1H), 7,77 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (a., 1H), 7,46 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,32-0,93 (m, 12H), 0,84 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,8, 137,6, 130,6, 128,1, 126,4, 122,4, 122,1, 119, 71,5, 58,8, 58,4, 52,6, 45,4, 30,1, 24,3, 21,7, 21,6, 12,6, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2$: 903,3686 encontrado: 903,3685.

45 **Preparación 13:** **6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[3-(p-tolilsulfoniloxi)propil]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de (4-metoxifenil)metilo**

50 **Etapla A:** **3-[1-[[3-[3-(terc-butyl(difenil)silil]oxipropil)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propilamino]piridina-2-carboxilato de (4-metoxifenil)metilo**

La mezcla del producto de la **Preparación 11** (3,67 g, 6,79 mmol), el producto de la **Preparación 8** (5,09 g, 1,1 eq.), $\text{Pd}(\text{AtaPhos})_2\text{Cl}_2$ (301 mg, 0,1 eq.), y Cs_2CO_3 (6,64 g, 3 eq.) en 1,4-dioxano (41 mL) y H_2O (6,8 mL) se agitó a 80 °C durante 18 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y EtOAc como eluyentes)

proporcionó el producto deseado (4,43 g, 64 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,62-7,38 (m, 10H), 7,32 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,18-0,85 (m, 12H), 1,09 (t, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,77 (s, 6H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₅₈H₇₁Cl₂N₆O₄Si: 1013,4683 encontrado: 1013,4683;

Etapa B: 3-[1-[[3-[3-(*terc*-butil(difenil)silil)oxipropil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il)piridin-2-carboxilato de (4-metoxifenil) metilo

La mezcla del producto de la Etapa A (4,43 g, 4,37 mmol), Cs₂CO₃ (2,84 g, 2 eq.), DIPEA (1,5 mL, 2 eq.) y Pd(Ataphos)₂Cl₂ (193 mg, 0,1 eq.) en 1,4-dioxano (22 mL) se agitó a 110 °C durante 18 h. Después de enfriar con agua y extraer con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM y EtOAc como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (2,83 g, 66 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (d, 4H), 7,44 (t, 2H), 7,42 (t, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (cn, 2H), 1,43 (cn, 2H), 1,12 (s, 4H), 1,10 (s, 2H), 1,09 (t, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,95 (s, 2H), 0,94/0,91 (d+d, 4H), 0,78 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 166,9, 159,6, 156,3, 153,6, 150,8, 147,7, 140,1, 137,5, 137,3, 136,0, 135,5, 133,8, 130,3, 130,1, 129,1, 128,3, 127,6, 123,1, 120,5, 115,5, 114,3, 66,8, 64,8, 64,8, 59,6, 55,6, 50,5, 48,1, 46,4, 46,0, 44,2, 39,3, 38,1, 31,7, 30,6, 27,2, 26,1, 24,6, 21,0, 19,3, 15,5, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₅₈H₇₀ClN₆O₄Si: 977,4916 encontrado: 977,4915.

Etapa C: 6-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il)-3-[1-[[3-(3-hidroxipropil)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de (4-metoxifenil) metilo

Al producto de la Etapa B (2,83 g, 2,89 mmol) en THF (95 mL) se le añadió una solución 1 M de TBAF en THF (3,2 mL, 1,1 eq.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después de inactivar con una solución saturada de NH₄Cl y extraer con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM y MeOH como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (2,21 g, 103 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,85 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,34 (t, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,32 (c, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (cn, 2H), 1,34 (cn, 2H), 1,13 (s, 2H), 1,13 (s, 4H), 1,06 (t, 2H), 0,99/0,95 (d+d, 4H), 0,97 (s, 2H), 0,78 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 166,9, 159,7, 156,4, 153,6, 150,8, 147,7, 140,2, 137,5, 137,3, 136,0, 130,2, 129,1, 127,6, 123,1, 120,4, 115,5, 114,3, 66,8, 66,8, 62,1, 59,7, 55,6, 50,6, 48,2, 46,5, 46,0, 44,3, 39,7, 38,1, 31,8, 30,6, 26,5, 24,6, 21,0, 15,5, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₂H₅₂ClN₆O₄: 739,3739 encontrado: 739,3739.

Etapa D: 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-(3-hidroxipropil)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de (4-metoxifenil) metilo

La mezcla del producto de la Etapa C (1,71 g, 2,31 mmol), 1,3-benzotiazol-2-amina (695 mg, 2 eq.), Pd₂dba₃ (212 mg, 0,1 eq.), XantPhos (268 mg, 0,2 eq.) y DIPEA (1,2 mL, 3 eq.) en ciclohexanol (14 mL) se agitó a 130 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano, DCM y MeCN como eluyentes) proporcionó el producto deseado (1,25 g, 63 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,08/10,87 (s a/s a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (a, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (a, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,34 (t, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,33 (c, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (cn, 2H), 1,34 (cn, 2H), 1,14 (s, 4H), 1,14 (s, 2H), 1,07 (t, 2H), 1,00/0,95 (d+d, 2H), 0,99/0,95 (d+d, 4H), 0,79 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 140,0, 137,6, 130,2, 126,4, 122,0, 119,0, 114,3, 66,7, 62,1, 59,6, 55,6, 50,6, 48,2, 46,5, 45,4, 44,3, 39,7, 30,6, 26,5, 24,3, 21,7, 12,6, 11,0; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₉H₅₇N₈O₄S: 853,4223 encontrado: 853,4229.

Etapa E: 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[3-(*p*-tolil sulfoniloxi)propil]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de (4-metoxifenil) metilo

Al producto de la Etapa D (1,25 g, 1,47 mmol) y trietilamina (0,61 mL, 3 eq.) en DCM (15 mL) se le añadió *p*-tolil sulfonato de 4-metilbencenosulfonato (717 mg, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y EtOAc como eluyentes) proporcionó 800 mg (54 %) del producto deseado.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,95 (d, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,17-0,8 (m, 12H), 0,98 (m, 2H), 0,77 (s, 6H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₅₆H₆₃N₈O₆S₂: 1007,4312 encontrado:

1007,4318.

Preparación 14: 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c] piridazin-8-il]-3-[5-metil-1-[[3-[2-(p-tolilsulfonilo)etoxi]-1-adamantil]metil]pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de (4-metoxifenil)metilo

5 **Etapa A:** 3-[1-[[3-[2-(terc-butil(difenil)silil)oxietoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)]propilamino]piridina-2-carboxilato de (4-metoxifenil) metilo

La mezcla del producto de la **Preparación 11** (3,67 g, 6,79 mmol), el producto de la **Preparación 9** (4,89 g, 1,1 eq.), Pd(AtaPhos)₂Cl₂ (301 mg, 0,1 eq.), y Cs₂CO₃ (6,64 g, 3 eq.) en 1,4-dioxano (41 mL) y H₂O (6,8 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y EtOAc como eluyentes) proporcionó el producto deseado (3,0 g, 45 %).

10 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,69-7,37 (m, 10H), 7,31 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,65-1,33 (m, 12H), 0,97 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₅₅H₆₅Cl₂O₅Si: 987,4163 encontrado: 987,4158.

15 **Etapa B:** 3-[1-[[3-[2-(terc-butil(difenil)silil)oxietoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)]piridina-2-carboxilato de (4-metoxifenil) metilo

La mezcla del producto de la Etapa A (3,00 g, 3,00 mmol), Cs₂CO₃ (1,95 g, 2 eq.), DIPEA (1,0 mL, 2 eq.) y Pd(Ataphos)₂Cl₂ (212 mg, 0,1 eq.) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 110 °C durante 18 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM y MeOH como eluyentes) proporcionó el producto deseado (1,74 g, 60 %).

20 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,68-7,37 (m, 10H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,65-1,37 (m, 12H), 0,97 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₅₅H₆₄ClN₆O₅Si: 951,4396 encontrado: 951,4397.

25 **Etapa C:** 6-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-3-[1-[[3-(2-hidroxietoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de (4-metoxifenil)metilo

Al producto de la Etapa B (1,73 g, 1,82 mmol) en THF (20 mL) se le añadió una solución 1 M de TBAF en THF (2,0 mL, 1,1 eq.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM y MeOH como eluyentes) proporcionó el producto deseado (1,06 g, 82 %).

30 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,85 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,47 (t, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,67-1,36 (m, 12H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₉H₄₆ClN₆O₅: 713,3218 encontrado: 713,3217.

Etapa D: 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-(2-hidroxietoxi)-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de (4-metoxifenil)metilo

35 La mezcla del producto de la Etapa C (1,00 g, 1,40 mmol), 1,3-benzotiazol-2-amina (421 mg, 2 eq.), Pd₂dba₃ (128 mg, 0,1 eq.), XantPhos (162 mg, 0,2 eq.) y DIPEA (0,72 mL, 3 eq.) en ciclohexanol (10 mL) se agitó a 130 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano, después DCM y MeOH como eluyentes) proporcionó el producto deseado (600 mg, 53 %).

40 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,18/10,84 (s a/s a, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,83 (a, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (a, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,35 (t a, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,17 (t a, 1H), 6,91 (d, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,47 (t a, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,41 (c a, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,99 (cn, 2H), 1,62/1,53 (d+d, 4H), 1,53 (s, 2H), 1,49/1,44 (d+d, 2H), 1,44 (s, 4H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 139,9, 137,6, 130,1, 126,4, 122,4, 122,0, 118,9, 114,2, 66,7, 61,9, 61,5, 59,5, 55,6, 45,4, 44,7, 40,8, 39,5, 35,6, 30,1, 24,3, 21,7, 12,6, 10,8; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₆H₅₁N₈O₅S: 827,3703 encontrado: 827,3709.

45 **Etapa E:** 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[5-metil-1-[[3-[2-(p-tolylsulfonilo)etoxi]-1-adamantil]metil]pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de (4-metoxifenil)metilo

50 Al producto de la Etapa D (600 mg, 0,726 mmol) y N,N-dietiletanamina (0,31 mL, 3 eq.) en diclorometano (7 mL) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de p-tolil sulfonilo (357 mg, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, usando DCM y MeOH como eluyentes) proporcionó 354 mg (50 %) del producto deseado.

RMN de ¹H (500 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 12,22/10,85 (s a/s a, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,81 (a, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (a, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,11 (s, 3H),

1,99 (cn, 2H), 1,55-1,36 (m, 12H); **RMN de ^{13}C** (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 139,9, 137,6, 130,5, 130,3, 128,1, 126,4, 122,4, 122,0, 118,9, 114,2, 71,4, 66,8, 59,4, 58,2, 55,6, 45,4, 30,0, 24,2, 21,6, 21,6, 12,6, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{53}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2$: 981,3792 encontrado: 981,3795.

Preparación 15: 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de etilo

Etapas A: ácido 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxílico

La mezcla del producto de la **Preparación 3a** (35,39 g, 81,52 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4 eq.) en 1,4-dioxano (408 mL) y agua (82 mL) se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de la inactivación con una solución 1 M de HCl y la extracción con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, usando DCM y MeOH como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (27,7 g, 81 %).

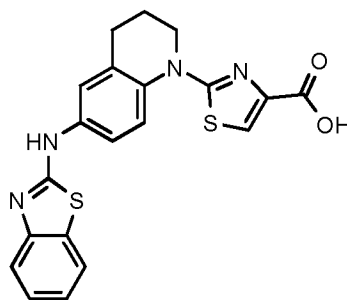
RMN de ^1H (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 7,56 (dd, 1H), 7,43 (d a., 1H), 6,96 (t, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 166,4, 154,8, 152,1, 151,8, 151,1, 147,1, 143,9, 135,7, 134,0, 133,8, 129,0, 124,9, 117,6, 82,3, 68,8, 46,3, 31,0, 24,0, 22,5, 19,8, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFIN}_4\text{O}_3\text{S}$: 588,9973 encontrado: 588,9969.

Etapas B: 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de etilo

A la mezcla del producto de la Etapa A (27,7 g, 65,9 mmol), etanol (2 eq.) y PPh_3 (2 eq.) en tolueno (660 mL) y THF (20 mL) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2 eq.) y la reacción se agitó a 50 °C 1 h. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, usando heptano y EtOAc como eluyentes) proporcionó el producto deseado (23,65 g, 66,4 %).

RMN de ^1H (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 7,59 (dd, 1H), 7,44 (dm, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,25 (c, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,28 (t, 3H); **RMN de ^{13}C** (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 162,6, 155,4, 152,2, 151,7, 151,3, 147,0, 134,0, 124,9, 117,6, 82,4, 68,3, 60,7, 46,3, 30,8, 24,1, 23,1, 19,7, 15,7, 14,6; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClFIN}_4\text{O}_3\text{S}$: 617,0286, encontrado: 617,0282.

Ejemplo 1: Ácido 2-[6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapas A: 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de isotiocianato de benzoílo (380 μL , 2,83 mmol, 1,2 eq.) en acetona (10 mL) se le añadió 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (500 mg, 2,36 mmol, 1 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se vertió sobre agua helada y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El sólido se añadió a hidróxido de sodio acuoso 1N (10 mL) y la suspensión se calentó a 80 °C durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre ácido clorhídrico acuoso 1N frío. El pH se ajustó a pH 8 con carbonato de sodio acuoso saturado y los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua para obtener un sólido de color amarillo. Una suspensión del sólido y bromopiruvato de etilo (296 μL , 2,36 mmol, 1 eq.) en etanol (10 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 10 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (232 mg, 0,63 mmol, 27 %).

LC/MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$) 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 1,42 (LCMS-V-B1)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 4,27 (c, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,83 - 2,73 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,29 (t, 3H).

Etapa B: 2-{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa A (93,8 mg, 0,26 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (46,0 mg, 0,31 mmol, 1,2 eq.), carbonato de cesio (166 mg, 0,51 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (4 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min)

- 5 antes de añadir BrettPhos (13,7 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (23,4 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.) y calentar a 120 °C durante 2 h con irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 20 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (85,1 mg, 0,19 mmol, 76 %).

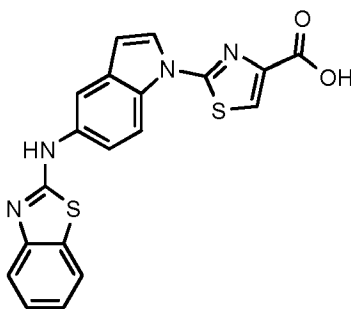
LC/MS (C₂₂H₂₀N₄O₂S₂) 437 [M+H]⁺; TR 1,40 (LCMS-V-B1)

- 15 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 4,28 (c, J = 7,08 Hz, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 2,80 (t, J = 6,30 Hz, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,09 Hz, 2H).

Etapa C: ácido 2-{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

- 20 A una solución del producto de la Etapa B (85,1 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (1 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (0,39 mL, 0,39 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 6 % en diclorometano proporcionó material que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (HPLC-V-A2) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color crema (1,2 mg, 1,5 %).

- 25 **HRMS-ESI** (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₁₇N₄O₂S₂: 409,0793, encontrado 409,0830

Ejemplo 2: Ácido 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-indol-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico**Etapa A: 2-(5-bromo-1H-indol-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo**

- 30 A una solución enfriada de 5-bromoindol (150 mg, 0,77 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (2 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 %; 36,7 mg, 1,53 mmol, 2 eq.) en porciones y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, antes de la adición de 2-cloro-4-tiazolcarboxilato de metilo (272 mg, 1,53 mmol, 2 eq.), después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 20 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (72,8 mg, 0,22 mmol, 28 %).

LC/MS (C₁₃H₉BrN₂O₂S) 339 [M+H]⁺; TR 1,35 (LCMS-V-B1)

- 40 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 - 8,38 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 3,5, 0,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

Etapa B: 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-indol-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa A (72,8 mg, 0,22 mmol, 1 eq.), 2-

aminobenzotiazol (38,9 mg, 0,26 mmol, 1,2 eq.), carbonato de cesio (141 mg, 0,43 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (2 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min) antes de añadir BrettPhos (11,6 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (19,8 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.), después se calentó a 120 °C durante 2 h con irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 20 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (10,5 mg, 0,03 mmol, 12 %).

10 **LC/MS** (C₂₀H₁₄N₄O₂S₂) 407 [M+H]⁺; TR 1,35 (LCMS-V-B1)

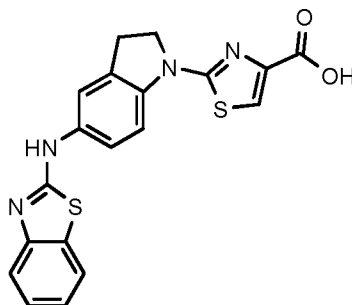
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,92 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Etapas C: ácido 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-indol-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

15 A una solución del producto de la Etapa B (10,5 mg, 0 mol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (1 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (0,05 mL, 0,05 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó 50 °C durante 2 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con etilo (3x30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (HPLC-V-A2) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color crema (3,5 mg, 0,01 mmol, 35 %).

20 **HRMS-ESI** (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₁₃N₄O₂S₂: 393,0480, encontrado 393,0503

Ejemplo 3: Ácido 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapas A: 2-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

25 A una solución de isotiocianato de benzoilo (0,33 mL, 2,42 mmol, 1,2 eq.) en acetona (10 mL) se le añadió 5-bromoindolina (400 mg, 2,02 mmol, 1 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se vertió sobre agua helada y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El sólido se añadió a hidróxido de sodio acuoso 1N (10 mL) y la suspensión se calentó a 80 °C durante 30 min, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre ácido clorhídrico acuoso 1N frío. El pH se ajustó a pH 8 con carbonato de sodio acuoso saturado, y los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua para obtener un sólido de color amarillo. Una suspensión del sólido y bromopiruvato de etilo (253 µL, 2,02 mmol, 1 eq.) en etanol (10 mL) se calentó a reflujo durante 2 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 20 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (377 mg, 1,07 mmol, 53 %).

LC/MS (C₁₄H₁₃BrN₂O₂S) 353 [M+H]⁺; TR 1,39 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 1,31 (t, 3H).

40 **Etapas B: 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa A (100 mg, 0,28 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (51,0 mg, 0,34 mmol, 1,2 eq.), carbonato de cesio (129 mg, 0,4 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (2 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min) antes de añadir BrettPhos (10,6 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y

tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (18,2 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.), después se calentó a 120 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color pardo (29,8 mg, 0,07 mmol, 36 %).

LC/MS (C₂₁H₁₈N₄O₂S₂) 423 [M+H]⁺; TR 1,38 (LCMS-V-B1)

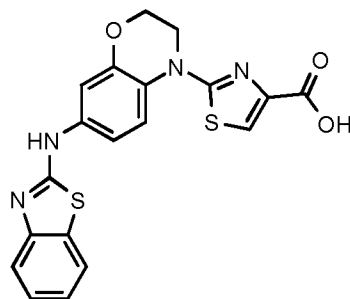
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 7,00 (td, J = 1,24, 7,55 Hz, 1H), 4,31 (c, J = 7,12 Hz, 2H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

Etapas C: ácido 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il) amino]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa B (29,8 mg, 0,07 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (1 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (0,14 mL, 0,14 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó 50 °C durante 1 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 15 % en diclorometano proporcionó material que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (HPLC-V-A2) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color crema (3,7 mg, 0,01 mmol, 13 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₁₅N₄O₂S₂: 395,0636, encontrado 395,0659

Ejemplo 4: Ácido 2-{7-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapas A: 2-(7-bromo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de isotiocianato de benzoílo (301 µL, 2,24 mmol, 1,2 eq.) en acetona (10 mL) se le añadió 7-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (400 mg, 1,87 mmol, 1 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se vertió sobre agua helada y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El sólido se añadió a hidróxido de sodio 1N (10 mL) y la suspensión se calentó a 80 °C durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre ácido clorhídrico acuoso 1N frío. El pH se ajustó a pH 8 con carbonato de sodio acuoso saturado, los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua para obtener un sólido de color amarillo. Una suspensión del sólido y bromopiruvato de etilo (235 µL, 1,87 mmol, 1 eq.) en etanol (10 mL) se calentó a reflujo durante 2 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 20 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (264 mg, 0,71 mmol, 38 %).

LC/MS (C₁₄H₁₃BrN₂O₃S) 369 [M+H]⁺; TR 1,36 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 2H), 4,37 - 4,21 (m, 4H), 4,07 - 3,99 (m, 2H), 1,29 (t, 3H).

Etapas B: 2-{7-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa A (173 mg, 0,47 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (105 mg, 0,7 mmol, 1,5 eq.), *tert*-butóxido de potasio (105 mg, 0,94 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (5 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min) antes de añadir BrettPhos (37,7 mg, 0,07 mmol, 0,15 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (42,9 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq.), y después se calentó a 140 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de

magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (91,4 mg, 0,21 mmol, 45 %) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5 **LC/MS** (C₂₁H₁₈N₄O₃S₂) 439 [M+H]⁺; TR 1,35 (LCMS-V-B1)

Etapas C: ácido 2-{7-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

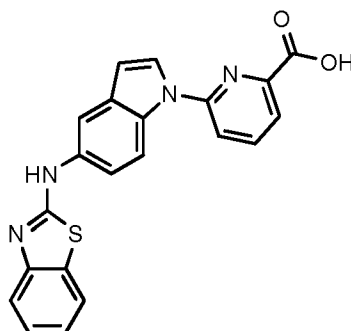
10 A una solución del producto de la Etapa B (91,4 mg, 0,21 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (1 mL), se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (0,42 mL, 0,42 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó 50 °C durante 2 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (HPLC-V-A1) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color crema (1,5 mg, 2 %).

LC/MS (C₁₉H₁₄N₄O₃S₂) 411 [M+H]⁺; TR 1,18 (LCMS-V-B1)

15 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 3H), 7,33 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 4,5 Hz, 2H).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₁₅N₄O₃S₂: 411,0586, encontrado 411,0610

Ejemplo 5: Ácido 6-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-indol-1-il}piridina-2-carboxílico



20 **Etapas A: ácido 6-(5-yodo-1H-indol-1-il)piridina-2-carboxílico**

A una solución agitada de 5-yodoindol (170 mg, 0,7 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL)/dimetilformamida (1 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 %; 20,1 mg, 0,84 mmol, 1,2 eq.) en porciones durante 20 minutos, después, la mezcla se agitó durante 30 min antes de añadir 6-cloropicolinato de etilo (143 mg, 0,77 mmol, 1,1 eq.) y agitar a 70 °C durante la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x30 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (38,3 mg, 0,11 mmol, 15 %).

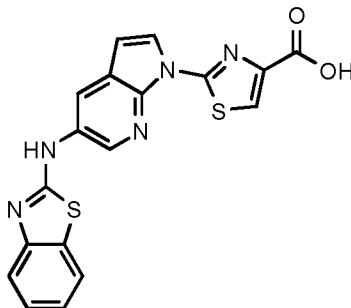
LC/MS (C₁₄H₉IN₂O₂) 365 [M+H]⁺; TR 1,22 (LCMS-V-B1)

30 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,47 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,20 - 8,17 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 3,6, 0,7 Hz, 1H).

Etapas B: ácido 6-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-indol-1-il}piridina-2-carboxílico

35 A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa A (38,3 mg, 0,11 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (19 mg, 0,13 mmol, 1,2 eq.), *tert*-butóxido de sodio (20,2 mg, 0,21 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (2 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min) antes de añadir BrettPhos (5,65 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (9,63 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq.), después se calentó a 140 °C durante 4 h con irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (HPLC-V-A2) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color crema (0,8 mg, 2 %).

40 **HRMS-ESI** (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₁₅N₄O₂S: 387,0916, encontrado 387,0943

Ejemplo 6: Ácido 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico**Etapas A: 2-{5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A una solución de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (250 mg, 1,27 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) y dimetilformamida (2 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 %; 36,5 mg, 1,52 mmol, 1,2 eq.) en porciones durante 20 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición de 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (449 mg, 1,9 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar como resultado el producto deseado en forma de un sólido de color crema (300 mg, 0,85 mmol, 67 %).

LC/MS ($C_{13}H_{10}BrN_3O_2S$) 352 $[M+H]^+$; TR 1,41 (LCMS-V-B1)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,34 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapas B: 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa A (200 mg, 0,57 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (128 mg, 0,85 mmol, 1,5 eq.), carbonato de cesio (370 mg, 1,14 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (3 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min) antes de la adición de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (52 mg, 0,06 mmol, 0,1 eq.) y Xantphos (64,8 mg, 0,12 mmol, 0,2 eq.), después se calentó a 120 °C durante 6 h con irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 70 % en *iso*-heptano proporcionó el producto en bruto deseado en forma de una goma de color amarillo que se usó directamente en la etapa posterior sin purificación adicional.

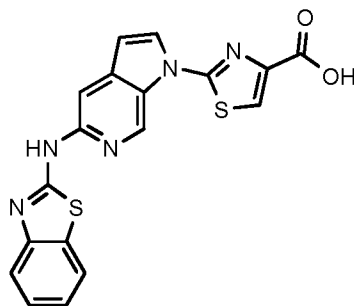
LC/MS ($C_{20}H_{15}N_5O_2S_2$) 422 $[M+H]^+$; TR 1,37 (LCMS-V-B1)

Etapas C: ácido 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa B (61,2 mg, 0,15 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (1 mL), se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (0,29 mL, 0,29 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en agua y se acidificó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 1N. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 RediSep de 5,5 g) eluyendo con un gradiente de 5-95 % de acetonitrilo en agua proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,5 mg, 0,01 mmol, 4 %).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{12}N_5O_2S_2$: 394,0432, encontrado 394,0459

Ejemplo 7: Ácido 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-pirrolo [2,3-c] piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 2-{5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina (300 mg, 1,97 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) y dimetilformamida (2 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 %; 56,6 mg, 2,36 mmol, 1,2 eq.) en porciones durante 20 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, antes de la adición de 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (696 mg, 2,95 mmol, 1,5 eq.) y calentar a reflujo durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo pálido (518 mg, 1,68 mmol, 86 %).

LC/MS (C₁₃H₁₀ClN₃O₂S) 308 [M+H]⁺; TR 1,19 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 3,5, 0,8 Hz, 1H), 4,37 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla B: 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa A (300 mg, 0,97 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (220 mg, 1,46 mmol, 1,5 eq.), carbonato de cesio (635 mg, 1,95 mmol, 2 eq.), y 1,4-dioxano (7 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min) antes de la adición de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (89,3 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq.) y Xantphos (113 mg, 0,19 mmol, 0,2 eq.), después se calentó a 130 °C durante 8 h con irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 70 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (17,3 mg, 0,04 mmol, 4 %).

LC/MS (C₂₀H₁₅N₅O₂S₂) 422 [M+H]⁺; TR 1,34 (LCMS-V-B1)

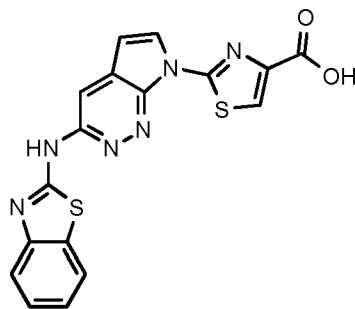
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (s, 1H), 9,53 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 3,5, 0,7 Hz, 1H), 4,40 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla C: ácido 2-{5-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa B (17,3 mg, 0,04 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (3 mL) y metanol (1 mL), se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (0,08 mL, 0,08 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en agua y se acidificó a pH 7 con ácido clorhídrico acuoso 1N. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con metanol, después dietil éter, y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color crema (9,1 mg, 0,02 mmol, 56 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₂N₅O₂S₂: 394,0432, encontrado 394,0452

Ejemplo 8: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-7H-pirrol[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 2-{3-cloro-7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 3-cloro-7H-pirrolo[2,3-c]piridazina (285 mg, 1,86 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) y dimetilformamida (2 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 %; 53,4 mg, 2,23 mmol, 1,2 eq.) en porciones durante 20 min, después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, antes de la adición de 2-clorotiazol-4-carboxilato de etilo (533 mg, 2,78 mmol, 1,5 eq.) y calentar a reflujo durante 2 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color melocotón (388 mg, 1,26 mmol, 68 %).

LC/MS (C₁₂H₉ClN₄O₂S) 309 [M+H]⁺; TR 1,14 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,97 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla B: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa A (388 mg, 1,26 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (283 mg, 1,89 mmol, 1,5 eq.), carbonato de cesio (819 mg, 2,51 mmol, 2 eq.), y 1,4-dioxano (10 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min) antes de la adición de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (115 mg, 0,13 mmol, 0,1 eq.) y Xantphos (145 mg, 0,25 mmol, 0,2 eq.), después se calentó a 130 °C durante 6 h con irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (112 mg, 0,27 mmol, 21 %).

LC/MS (C₁₉H₁₄N₆O₂S₂) 423 [M+H]⁺; TR 1,29 (LCMS-V-B1)

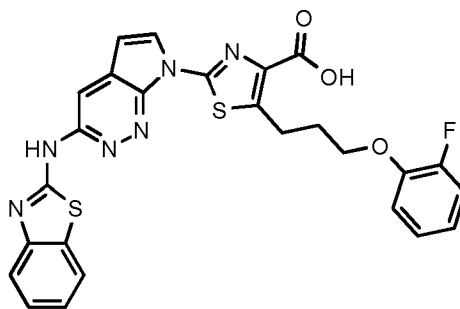
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,84 (s, 1H), 8,58 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,24 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla C: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa B (112 mg, 0,27 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (1,5 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (0,53 mL, 0,53 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío, el residuo se suspendió en agua y los sólidos se recogieron por filtración. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 RediSep de 5,5 g) eluyendo con un gradiente de 5-95 % de acetonitrilo en agua proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,9 mg, 0,01 mmol, 5 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₁₁N₆O₂S₂: 395,0385, encontrado 395,0406

Ejemplo 9: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 5-bromo-2-acetamido-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 2-amino-5-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (4 g, 15,9 mmol, 1 eq.) en diclorometano (70 mL) se le añadió anhídrido acético (1,65 mL, 17,5 mmol, 1,1 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (2,24 g, 18,3 mmol, 1,15 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se lavó con agua seguida de salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con dietil éter, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (4,15 g, 14,15 mmol, 89 %).

LC/MS ($C_8H_9BrN_2O_3S$) 294 $[M+H]^+$; TR 0,82 (LCMS-V-B1)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,80 (s, 1H), 4,28 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

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

Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (813 mg, 0,7 mmol, 0,05 eq.) a una solución del producto de la Etapa A (4,13 g, 14,1 mmol, 1 eq.), alcohol propargílico (1,64 mL, 28,2 mmol, 2 eq.) y trietilamina (5,87 mL, 42,2 mmol, 3 eq.) y yoduro de cobre (I) (0,27 g, 1,41 mmol, 0,1 eq.) en dimetilformamida (60 mL) en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se concentró al vacío y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color crema (3 g, 11,2 mmol, 79 %).

LC/MS ($C_{11}H_{12}N_2O_4S$) 269 $[M+H]^+$; TR 0,63 (LCMS-V-B1)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,80 (s, 1H), 5,45 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,27 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

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

Se añadieron acetato de etilo (30 mL) y metanol (30 mL) a un matraz que contenía el producto de la Etapa B (3 g, 11,2 mmol, 1 eq.) e hidrato de óxido de platino(IV) (508 mg, 2,23 mmol, 0,2 eq.) en atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se volvió a llenar en atmósfera de nitrógeno (x3), después se evacuó y se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se filtró a través de celite (10 g), se eluyó con metanol y el disolvente se retiró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (1,89 g, 6,94 mmol, 62 %).

LC/MS ($C_{11}H_{16}N_2O_4S$) 273 $[M+H]^+$; TR 0,61 (LCMS-V-B1)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,38 (s, 1H), 4,54 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,25 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,44 (c, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapla D: 2-amino-5-(3-hidroxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa C (500 mg, 1,84 mmol, 1 eq.) en etanol (15 mL) se le añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 4,59 mL, 4 M, 18,4 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color beige (422 mg, 1,83 mmol, 100 %).

LC/MS ($C_9H_{14}N_2O_3S$) 231 $[M+H]^+$; TR 0,50 (LCMS-V-B1)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (s a, 2H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas E: 2-bromo-5-(3-hidroxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

- 5 Se añadió gota a gota nitrato de *tert*-butilo (0,26 mL, 2,2 mmol, 1,2 eq.) a una solución agitada de bromuro de cobre (II) (491 mg, 2,2 mmol, 1,2 eq.) en acetonitrilo (6 mL) y la mezcla se calentó a 60 °C, después se añadió lentamente una suspensión del producto de la Etapa D (422 mg, 1,83 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (8 mL). La mezcla se mantuvo a 60 °C durante 2 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó añadiendo hidróxido de sodio acuoso 2N, después se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSepTM de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (271 mg, 0,92 mmol, 50 %).

LC/MS ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3\text{S}$) 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 0,76 (LCMS-V-B1)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,59 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,29 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (td, J = 6,3, 5,1 Hz, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

- 15 **Etapas F: 2-bromo-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

- 20 Una solución del producto de la Etapa E (271 mg, 0,92 mmol, 1 eq.), 2-fluorofenol (0,12 mL, 1,38 mmol, 1,5 eq.) y trifetilfosfina (362 mg, 1,38 mmol, 1,5 eq.) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió en un baño de hielo y después se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (0,27 mL, 1,38 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 3 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSepTM de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 60 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color naranja (302 mg, 0,78 mmol, 85 %).

LC/MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrFNO}_3\text{S}$) 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 1,23 (LCMS-V-B1)

- 25 **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,26 - 7,07 (m, 3H), 7,01 - 6,88 (m, 1H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,39 - 3,29 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas G: 2-{3-cloro-7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

- 30 A una solución agitada de 3-cloro-7H-pirrolo[2,3-c]piridazina (179 mg, 1,17 mmol, 1,5 eq.) en 1,4-dioxano (10 mL) y dimetilformamida (3 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 %; 22,4 mg, 0,93 mmol, 1,2 eq.) en porciones durante 20 minutos y la mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición del producto de la Etapa F (302 mg, 0,78 mmol, 1 eq.) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h y a reflujo durante la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSepTM de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (122 mg, 0,27 mmol, 34 %).

LC/MS ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}_3\text{S}$) 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 1,41 (LCMS-V-B1)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,26 - 7,07 (m, 3H), 6,99 - 6,87 (m, 2H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

- 40 **Etapas H: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

- 45 A un vial de microondas se añadió el producto de la Etapa G (122 mg, 0,27 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (59,7 mg, 0,4 mmol, 1,5 eq.), carbonato de cesio (173 mg, 0,53 mmol, 2 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (24,3 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.), Xantphos (15,3 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.) y 1,4-dioxano (7,5 mL), y la mezcla se calentó a 120 °C durante 6 h con irradiación de microondas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL), se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSepTM de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (42,8 mg, 0,07 mmol, 28 %).

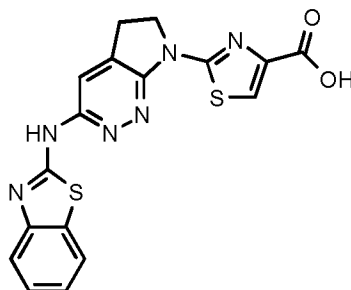
- 50 **LC/MS** ($\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}_2$) 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 1,47 (LCMS-V-B1)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (s a, 1H), 8,53 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 2,28-2,17 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla I: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-5-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa H (42,8 mg, 0,07 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,25M (0,12 mL, 0,15 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se concentró al vacío y la purificación mediante HPLC preparativa (HPLC-V-A2) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (2,3 mg, 6 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₀FN₆O₃S₂: 547,1022, encontrado 547,1010.

Ejemplo 10: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico**Etapla A: 3-cloro-5H,6H, 7H-pirrolo[2,3-c]piridazina-7-carboxilato de terc-butilo**

A una solución de *N*-(but-3-in-1-il)-6-cloro-1,2,4,5-tetrazin-3-amina (381 mg, 2,08 mmol, 1 eq.) en tetrahydrofurano (15 mL) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,36 g, 6,23 mmol, 3 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (12,7 mg, 0,1 mmol, 0,05 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 70 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color rojo (89 mg, 0,35 mmol, 17 %).

LC/MS (C₁₁H₁₄ClN₃O₂) 256 [M+H]⁺; TR 2,06 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 8,9, 7,9 Hz, 2H), 3,10 (ddd, J = 9,4, 7,8, 1,6 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H).

Etapla B: 3-cloro-5H,6H, 7H-pirrolo[2,3-c]piridazina

A una solución del producto de la Etapa A (89 mg, 0,35 mmol, 1 eq.) en diclorometano (3 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío y después se cargó en un cartucho SCX lavado con metanol (5 g), lavado con metanol, después se eluyó con amoníaco metanólico 1,4N para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color beige (51 mg, 0,33 mmol, 94 %).

LC/MS (C₆H₆ClN₃) 156 [M+H]⁺; TR 0,37 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (s a, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 3,55 (td, J = 8,2, 1,1 Hz, 2H), 3,06 (ddd, J = 9,7, 7,8, 1,7 Hz, 1H).

Etapla C: 2-{3-cloro-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa B (51 mg, 0,33 mmol, 1 eq.), 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (92,9 mg, 0,39 mmol, 1,2 eq.), *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (10,3 µl, 0,07 mmol, 0,2 eq.), yoduro de cobre(I) (6,24 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.) y fosfato de potasio tribásico (139 mg, 0,66 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (3 mL), y el recipiente se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno, después se calentó a 150 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite, después se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de 0-3 % de metanol en diclorometano proporcionó el producto en bruto deseado en forma de un sólido de color beige (19 mg, 0,06 mmol, 19 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS (C₁₂H₁₁ClN₄O₂S) 311 [M+H]⁺; TR 2,24 (LCMS-V-C)

Etapla D: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa C (19 mg, 0,06 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (13,8 mg, 0,09 mmol, 1,5 eq.), Xantphos (7,08 mg, 0,01 mmol, 0,2 eq.), carbonato de cesio (39,8 mg, 0,12 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (3 mL) y el recipiente se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno, después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5,6 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 150 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (9 mg, 0,02 mmol, 35 %).

10 **LC/MS** (C₁₉H₁₆N₆O₂S₂) 425 [M+H]⁺; TR 2,53 (LCMS-V-C)

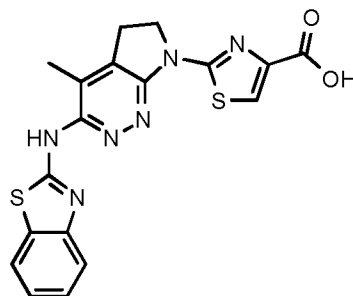
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 4H), 1,33 (t, 3H).

Etapa E: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

15 A una solución del producto de la Etapa D (9 mg, 0,02 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (3,56 mg, 0,08 mmol, 4 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se concentró al vacío, después se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho PE-AX lavado con metanol (5 g), se lavó con metanol, se eluyó con diclorometano/ácido fórmico 10:1 y se concentró al vacío. El material en bruto se trituró con diclorometano, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color beige (2,42 mg, 0,01 mmol, 29 %), en forma de una sal de ácido fórmico.

20 **HRMS-ESI** (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₁₃N₆O₂S₂: 397,0541, encontrado 397,0529.

Ejemplo 11: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 3-cloro-4-metil-5H,6H, 7H-pirrolo[2,3-c]piridazina

25 A una solución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (600 mg, 3,97 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (16 mL) se le añadió hidrocloreuro de pent-3-in-1-amina (475 mg, 3,97 mmol, 1 eq.) y trietilamina (553 µl, 3,97 mmol, 1 eq.) y la mezcla se calentó a 110 °C en un tubo sellado durante 8 horas. La reacción se diluyó con metanol, se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío.

30 La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color beige (96 mg, 0,57 mmol, 14 %).

LC/MS (C₇H₈ClN₃) 170 [M+H]⁺; TR 0,54 (LCMS-V-C)

35 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,12 (s, 1H), 3,56 (td, J = 8,4, 1,2 Hz, 2H), 3,04 (ddd, J = 9,2, 7,9, 1,3 Hz, 2H), 2,13 (d, J = 1,3 Hz, 3H).

Etapa B: 2-{3-cloro-4-metil-5H,6H, 7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

40 A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa A (96 mg, 0,57 mmol, 1 eq.), 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (187 mg, 0,79 mmol, 1,4 eq.), *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (17,9 µl, 0,11 mmol, 0,2 eq.), yoduro de cobre(I) (10,8 mg, 0,06 mmol, 0,1 eq.), fosfato de potasio tribásico (240 mg, 1,13 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (8 mL), y el recipiente se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno, después se calentó a 150 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un

sólido de color beige (18 mg, 0,06 mmol, 10 %).

LC/MS ($C_{13}H_{13}ClN_4O_2S$) 325 $[M+H]^+$; TR 2,32 (LCMS-V-C)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 8,8, 7,6 Hz, 2H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 2,29 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

5 **Etapa C:** 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirrolol[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

10 A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa B (27 mg, 0,08 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (18,7 mg, 0,12 mmol, 1,5 eq.), Xantphos (9,62 mg, 0,02 mmol, 0,2 eq.), carbonato de cesio (54,2 mg, 0,17 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (4 mL) y el recipiente se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno, después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (7,61 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 150 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite, después se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (15 mg, 0,03 mmol, 41 %).

LC/MS ($C_{20}H_{18}N_6O_2S_2$) 439 $[M+H]^+$; TR 2,67 (LCMS-V-C)

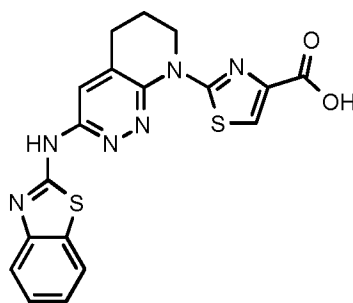
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,31 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

20 **Etapa D:** ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirrolol[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa C (15 mg, 0,03 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (5,74 mg, 0,14 mmol, 4 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho PE-AX lavado con metanol (5 g), se lavó con metanol, se eluyó con diclorometano/ácido fórmico 9:1 y se concentró al vacío. El residuo se trituró con diclorometano, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color crema (9,03 mg, 0,02 mmol, 64 %).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{15}N_6O_2S_2$: 411,0698, encontrado 411,0701.

Ejemplo 12: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



30 **Etapa A:** metanosulfonato de pent-4-in-1-ilo

A una solución de 4-pentin-1-ol (3,32 mL, 35,7 mmol, 1 eq.) en diclorometano (60 mL) se le añadió trietilamina (6,45 mL, 46,4 mmol, 1,3 eq.) y la mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición gota a gota cloruro de metanosulfonilo (3,31 mL, 42,8 mmol, 1,2 eq.) y agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color ámbar (5,8 g, 35,8 mmol, 100 %).

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,26 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,88 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,29 (td, J = 7,1, 2,7 Hz, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 2H).

40 **Etapa B:** 5-azidopent-1-ino

A una solución del producto de la Etapa A (5,8 g, 35,8 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (30 mL) se le añadió azida de sodio (5,81 g, 89,4 mmol, 2,5 eq.) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua, la

fase acuosa se extrajo con dietil éter (x3), y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (5,65 g, 51,8 mmol, >100 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,42 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,25 (td, J = 7,0, 2,7 Hz, 2H), 1,75 - 1,64 (m, 2H).

Etapa C: pent-4-in-1-amina

Una solución del producto de la Etapa B (3,9 g, 35,7 mmol, 1 eq.) en dietil éter (40 mL) se enfrió a 0 °C, se añadió trifetilfosfina (14,1 g, 53,6 mmol, 1,5 eq.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 6 h. La reacción se interrumpió añadiendo agua (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió sobre ácido clorhídrico acuoso 4N (300 mL) y se extrajo con dietil éter (x3). La fase acuosa se basificó con adición fraccionada de hidróxido de sodio y se extrajo con dietil éter (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (1,51 g, 18,16 mmol, 51 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,73 (t, 1H), 2,58 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,19 (td, J = 7,2, 2,7 Hz, 2H), 1,55 - 1,44 (m, 2H).

Etapa D: 2-[(pent-4-in-1-il) amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (750 mg, 3,18 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (15 mL) se le añadió el producto de la Etapa C (396 mg, 4,77 mmol, 1,5 eq.) y trietilamina (0,66 mL, 4,77 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 10 h con irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido incoloro (263 mg, 1,1 mmol, 35 %).

LC/MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$) 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 2,20 (LCMS-V-C)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,28 (td, J = 6,9, 5,4 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,25 (td, J = 7,1, 2,7 Hz, 2H), 1,73 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa E: 2-[3-cloro-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (103 mg, 0,68 mmol, 1 eq.) en tetrahydrofurano (12 mL) se le añadió el producto de la Etapa D (163 mg, 0,68 mmol, 1 eq.) y la mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 70 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (141 mg, 0,43 mmol, 64 %).

LC/MS ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$) 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 2,42 (LCMS-V-C)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (s, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 4,30 (c, 2H), 2,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa F: 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa E (141 mg, 0,43 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (97,8 mg, 0,65 mmol, 1,5 eq.), Xantphos (50,2 mg, 0,09 mmol, 0,2 eq.), carbonato de cesio (283 mg, 0,87 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (15 mL) y el recipiente se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno, después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (39,8 mg, 0,04 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 150 °C durante 2 h con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (29 mg, 0,07 mmol, 15 %).

LC/MS ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$) 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 2,64 (LCMS-V-C)

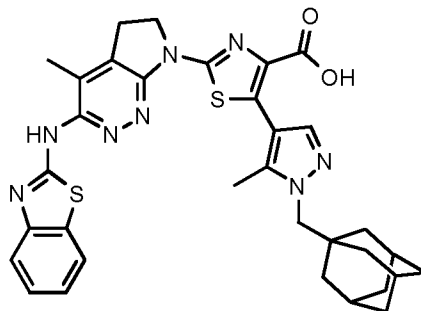
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 15,0, 7,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 4H), 2,96 (t, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa G: ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa F (29 mg, 0,07 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (6 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (13,9 mg, 0,33 mmol, 5 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en metanol, después se cargó en un cartucho PE-AX lavado con metanol (5 g), se lavó con metanol, se eluyó con diclorometano/ácido fórmico 9:1, y se concentró al vacío. El residuo se trituró con diclorometano, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color crema (9,86 mg, 0,02 mmol, 36 %), en forma de una sal de ácido fórmico.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₅N₆O₂S₂: 411,0698, encontrado 411,0722

Ejemplo 13: Ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-{4-metil-3-[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la **Preparación 6a** (98 mg, 0,15 mmol, 1 eq.), el producto de la **Preparación 5a** (64,7 mg, 0,18 mmol, 1,2 eq.), carbonato de potasio (62,7 mg, 0,45 mmol, 3 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (11,1 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.), tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 120 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color crema (57 mg, 0,07 mmol, 47 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,02 - 1,90 (m, 3H), 1,73 - 1,52 (m, 12H), 1,16 (t, 3H), 0,96 - 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapa B: 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución enfriada del producto de la Etapa A (57 mg, 0,07 mmol, 1 eq.) en diclorometano (6 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,6 mL) y después de 10 min la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (17 mg, 0,03 mmol, 36 %).

LC/MS (C₃₅H₃₈N₈O₂S₂) 667 [M+H]⁺; TR 1,55 (LCMS-V-B2)

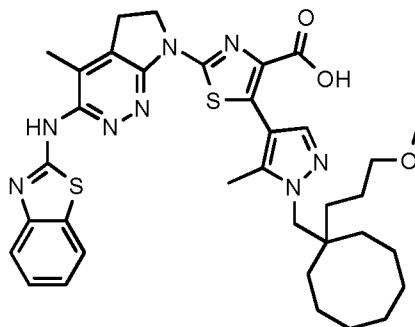
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,18 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,34 - 3,24 (m, 2H), 2,34 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 3H), 1,74 - 1,51 (m, 12H), 1,18 (t, 3H).

Etapa C: ácido 5-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa B (17 mg, 0,03 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (6 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (10,7 mg, 0,25 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho PE-AX lavado con metanol (5 g), se lavó con metanol, se eluyó con diclorometano/ácido fórmico 9:1, y se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietil éter y acetonitrilo, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color beige (2,4 mg, 3,7 μmol, 15 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₅N₈O₂S₂: 639,2324, encontrado 639,2310

Ejemplo 14: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-7-il)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



5 **Etapla A:** 5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-metil-3-{[(2*Z*)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}-5*H*,6*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

10 A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la **Preparación 6a** (34 mg, 0,05 mmol, 1 eq.), el producto de la **Preparación 5b** (25,5 mg, 0,06 mmol, 1,2 eq.), carbonato de potasio (21,8 mg, 0,16 mmol, 3 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (3,84 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq.), tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 120 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (29 mg, 0,03 mmol, 65 %).

15 **LC/MS** (C₄₃H₆₀N₈O₄SiS₂) 845 [M+H]⁺; TR 1,79 (LCMS-V-B2)

20 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (d, 1 H), 7,58 (s, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,74 - 1,48 (m, 8H), 1,47 - 1,20 (m, 8H), 1,18 (t, 3H), 0,96 - 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapla B: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*, 7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-7-il)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

25 A una solución enfriada del producto de la Etapa A (29 mg, 0,03 mmol, 1 eq.) en diclorometano (5 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,9 mL) y después de 10 min la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (13 mg, 0,02 mmol, 54 %).

LC/MS (C₃₇H₄₆N₈O₃S₂) 715 [M+H]⁺; TR 1,59 (LCMS-V-B2)

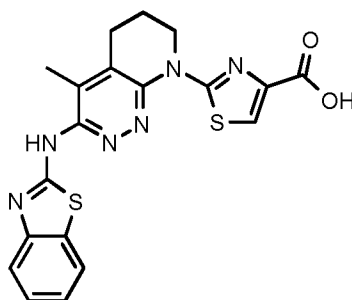
30 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (s, 1H), 7,59 (s a + s, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,19 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,73 - 1,49 (m, 8H), 1,48 - 1,21 (m, 8H), 1,18 (t, 3H).

Etapla C: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*, 7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-7-il)-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclooctil]metil}-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)ácido -1,3-tiazol-4-carboxílico

35 A una solución del producto de la Etapa B (13 mg, 0,02 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (11,5 mg, 0,27 mmol, 15 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se trituroó con agua, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (5,64 mg, 0,01 mmol, 45 %), en forma de una sal de litio.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₄₃N₈O₃S₂: 687,2900, encontrado 687,2932

40 **Ejemplo 15:** Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

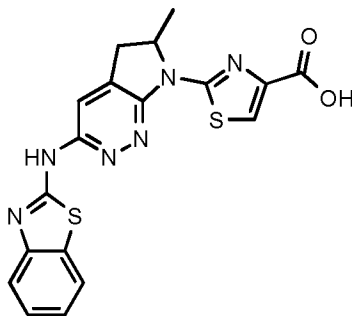


Etapla A: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

5 A una solución del producto de la **Preparación 3f** (24 mg, 0,05 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (6 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (33,4 mg, 0,8 mmol, 15 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 h. La reacción se concentró al vacío, después se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho PE-AX humedecido con metanol (5 g), se lavó con metanol, se eluyó con diclorometano/ácido fórmico 9:1 y se concentró al vacío. El residuo se trituroó con diclorometano, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color beige (13,5 mg, 0,03 mmol, 60 %), en forma de una sal de ácido fórmico.

10 **HRMS-ESI** (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₁₇N₆O₂S₂: 425,0854, encontrado 425,0845.

Ejemplo 16: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-metil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 2-[(pent-4-in-2-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

15 A una solución de 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,87 g, 7,93 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (18 mL) se le añadió pent-4-in-2-amina (989 mg, 11,9 mmol, 1,5 eq.) y trietilamina (1,66 mL, 11,9 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se calentó a 170 °C en un tubo sellado durante la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (555 mg, 2,33 mmol, 29 %).

LC/MS (C₁₁H₁₄N₂O₂S) 239 [M+H]⁺; TR 2,21 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,27 (c, 2H), 3,91 - 3,79 (m, 1H), 2,89 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,51 - 2,45 (m, 1H), 2,44 - 2,41 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 6H).

25 **Etapla B: 2-{3-cloro-6-metil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A una solución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (352 mg, 2,33 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (15 mL) se le añadió el producto de la Etapa A (555 mg, 2,33 mmol, 1 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró al vacío y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color rojo (124 mg, 0,38 mmol, 16 %).

LC/MS (C₁₃H₁₃ClN₄O₂S) 325 [M+H]⁺; TR 2,39 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,71 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 5,11 - 4,97 (m, 1H), 4,31 (c, J = 7,1, 1,4 Hz,

2H), 3,65 - 3,53 (m, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,31 (t, 3H).

Etapa C: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-metil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa B (124 mg, 0,38 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (86 mg, 0,57 mmol, 1,5 eq.), Xantphos (44,2 mg, 0,08 mmol, 0,2 eq.), carbonato de cesio (249 mg, 0,76 mmol, 2 eq.), 1,4-dioxano (4 mL) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (35 mg, 0,04 mmol, 0,1 eq.), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 150 °C durante 2 h con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite, después se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó un sólido que se trituró con dietil éter, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color beige (37 mg, 0,08 mmol, 22 %).

LC/MS (C₂₀H₁₈N₆O₂S₂) 439 [M+H]⁺; TR 2,62 (LCMS-V-C)

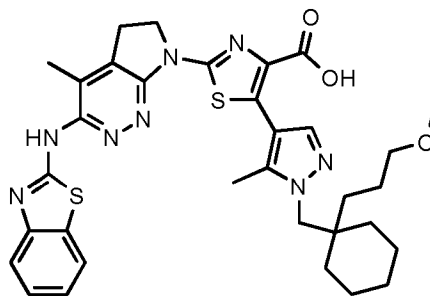
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 5,07 - 4,95 (m, 1H), 4,31 (c, 2H), 3,65 - 3,52 (m, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa D: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-metil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa C (37 mg, 0,08 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (8 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (53,1 mg, 1,27 mmol, 15 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 h. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en metanol, después se cargó en un cartucho PE-AX humedecido con metanol (10 g), se lavó con metanol, se eluyó con diclorometano/ácido fórmico 9:1 y se concentró al vacío. El residuo se trituró con diclorometano, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color beige (24,8 mg, 0,06 mmol, 72 %), en forma de una sal de ácido fórmico.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₅N₆O₂S₂: 411,0698, encontrado 411,0695.

Ejemplo 17: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-5-(1-[(1-(3-metoxipropil)ciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 5-(1-[(1-(3-metilpropil)ciclohexil)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[(2-trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden)amino]-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Preparación 6a (37 mg, 0,06 mmol, 1 eq.), el producto de la Preparación 5c (25,8 mg, 0,07 mmol, 1,2 eq.), carbonato de potasio (23,7 mg, 0,17 mmol, 3 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio(II) (4,18 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq.), tetrahidrofurano (3 mL) y agua (1 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 120 °C durante 1 h con 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 60 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 0,03 mmol, 47 %).

LC/MS (C₄₁N₅₆N₈O₄SiS₂) 818 [M+H]⁺; TR 3,45 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,60 - 1,27 (m, 14H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 - 0,85 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapla B: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H, 7H-pirrolol[2,3-c]piridazin-7-il}-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución enfriada del producto de la Etapa A (22 mg, 0 mol, 1 eq.) en diclorometano (5 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL) y después de 10 min la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en iso-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (10 mg, 0,01 mmol, 54 %).

LC/MS (C₃₅H₄₂N₈O₃S₂) 688 [M+H]⁺; TR 3,02 (LCMS-V-C)

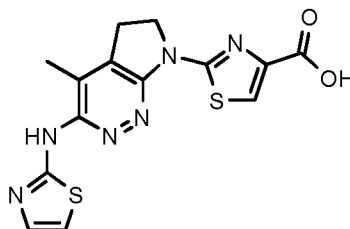
- 10 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 - 7,79 (m, 1H), 7,59 (s a + s, 2H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 1H), 4,38 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,19 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,60 - 1,45 (m, 6H), 1,44 - 1,29 (m, 6H), 1,28 - 1,22 (m, 2H), 1,18 (t, 3H).

Etapla C: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirrolol[2,3-c]piridazin-7-il}-5-(1-{[1-(3-metoxipropil)ciclohexil]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

- 15 A una solución del producto de la Etapa B (10 mg, 0,01 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (12,2 mg, 0,29 mmol, 20 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se concentró al vacío, se trituró con agua, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (5,71 mg, 0,01 mmol, 60 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₉N₈O₃S₂: 659,2587, encontrado 659,2577.

- 20 **Ejemplo 18:** Ácido 2-{4-metil-3-[(1,3-tiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H-pirrolol[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

**Etapla A: 2-{4-metil-3-[(1,3-tiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H-pirrolol[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

- 25 A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la **Preparación 6a**, Etapa B (100 mg, 0,31 mmol, 1 eq.), 2-aminotiazol (46,3 mg, 0,46 mmol, 1,5 eq.), Xantphos (35,6 mg, 0,06 mmol, 0,2 eq.), carbonato de cesio (201 mg, 0,62 mmol, 2 eq.), 1,4-dioxano (4 mL) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (28,2 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 150 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó un sólido que se trituró con acetonitrilo, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (23 mg, 0,06 mmol, 19 %).

LC/MS (C₁₆H₁₆N₆O₂S₂) 389 [M+H]⁺; TR 2,29 (LCMS-V-C)

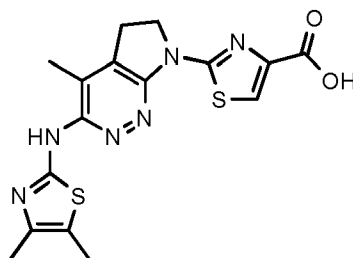
- 35 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,57 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,06 (s a, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 2H), 4,29 (c, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).

Etapla B: ácido 2-{4-metil-3-[(1,3-tiazol-2-il)amino]-5H,6H,7H-pirrolol[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

- 40 A una solución del producto de la Etapa A (23 mg, 0,06 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (6 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (37,3 mg, 0,89 mmol, 15 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho PE-AX humedecido con metanol (5 g), se lavó con metanol, se eluyó con diclorometano/ácido fórmico 9:1 y se concentró al vacío. El residuo se trituró con diclorometano y metanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color beige (8,84 mg, 0,02 mmol, 41 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₃N₆O₂S₂: 361,0541, encontrado 361,0531.

Ejemplo 19: Ácido 2-{3-[(4,5-Dimetil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapas A: 2-{3-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la **Preparación 6a**, Etapa B (100 mg, 0,31 mmol, 1 eq.), 4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-amina (59,2 mg, 0,46 mmol, 1,5 eq.), Xantphos (35,6 mg, 0,06 mmol, 0,2 eq.), carbonato de cesio (201 mg, 0,62 mmol, 2 eq.), 1,4-dioxano (3 mL), después tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (28,2 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 150 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite, después se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (64 mg, 0,15 mmol, 50 %).

LC/MS (C₁₈H₂₀N₆O₂S₂) 417 [M+H]⁺; TR 2,42 (LCMS-V-C)

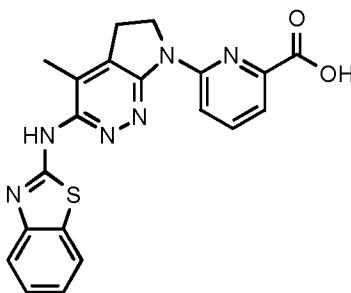
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,03 (s, 1H), 4,39 - 4,21 (m, 4H), 3,25 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas B: ácido 2-{3-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa A (64 mg, 0,15 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (15 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (96,7 mg, 2,3 mmol, 15 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en metanol, después se cargó en un cartucho PE-AX humedecido con metanol (10 g), se lavó con metanol, se eluyó con diclorometano/ácido fórmico 9:1 y se concentró al vacío. El residuo se trituró con metanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color beige (17,9 mg, 0,05 mmol, 30 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₇N₆O₂S₂: 389,0854, encontrado 389,0847.

Ejemplo 20: Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-7-il}piridina-2-carboxílico



Etapas A: 6-[(pent-3-in-1-il)amino]piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 6-fluoropiridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (219 mg, 1,11 mmol, 1 eq.) en dimetilacetamida (5 mL) se le añadió hidrocloreuro de pent-3-in-1-amina (133 mg, 1,11 mmol, 1 eq.) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,39 mL, 2,22 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 120 °C durante la noche en un tubo sellado. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (48 mg, 0,18 mmol, 17 %).

LC/MS (C₁₅H₂₀N₂O₂) 261 [M+H]⁺; TR 2,42 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 3,45 - 3,29 (m, 2H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 1,75 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 1,53 (s, 9H).

Etapla B: 6-{3-cloro-4-metil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-piridina-2-carboxilato de terc-butilo

- 5 A una solución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (27,8 mg, 0,18 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió el producto de la Etapa A (48 mg, 0,18 mmol, 1 eq.) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La reacción se concentró al vacío y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color rosa (12 mg, 0,03 mmol, 19 %).

LC/MS (C₁₇H₁₉ClN₄O₂) 347 [M+H]⁺; TR 2,67 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 8,9, 7,8 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

- 15 **Etapla C: 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-piridin-2-carboxilato de terc-butilo**

- 20 A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa B (26 mg, 0,07 mmol, 1 eq.), 2-aminotiazol (16,9 mg, 0,11 mmol, 1,5 eq.), Xantphos (8,68 mg, 0,01 mmol, 0,2 eq.), carbonato de cesio (48,9 mg, 0,15 mmol, 2 eq.), 1,4-dioxano (4 mL), después tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (6,87 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 150 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó un sólido que se trituró con dietil éter, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (7 mg, 0,02 mmol, 20 %).

- 25 **LC/MS** (C₂₄H₂₄N₆O₂S) 461 [M+H]⁺; TR 2,69 (LCMS-V-C)

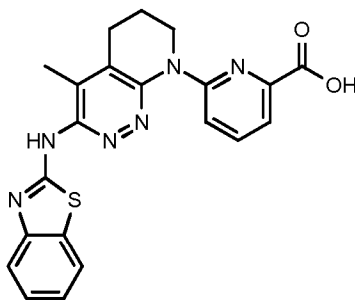
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 1H), 4,32 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,58 (s, 8H).

Etapla D: ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}piridina-2-carboxílico

- 30 A una solución del producto de la Etapa C (7 mg, 0,02 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (9,57 mg, 0,23 mmol, 15 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se concentró al vacío, después se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho PE-AX humedecido con metanol (5 g), se lavó con metanol, se eluyó con diclorometano/ácido fórmico 9:1 y se concentró al vacío. El residuo se trituró con diclorometano y metanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (2,0 mg, 32 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₁₇N₆O₂S: 405,1134, encontrado 405,1122.

Ejemplo 21: Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}piridina-2-carboxílico



- 40 **Etapla A: 6-{3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propil}amino}piridina-2-carboxilato de etilo**

A una solución del producto de la **Preparación 2e** (500 mg, 2,28 mmol, 1 eq.) y 6-aminopicolinato de etilo (455 mg, 2,74 mmol, 1,2 eq.) en metanol (18 mL) y ácido acético (6 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (968 mg,

4,56 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió añadiendo hidróxido de sodio acuoso 1N (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 60 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 1,08 mmol, 47 %).

LC/MS (C₁₆H₁₈Cl₂N₄O₂) 369 [M+H]⁺; TR 1,19 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,99 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla B: 6-{3-cloro-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}piridina-2-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la Etapa A (170 mg, 0,46 mmol, 1 eq.) en *alfa,alfa,alfatrifluorotolueno* (4 mL) se le añadió carbonato de cesio (300 mg, 0,92 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 160 °C durante 5 días. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color crema (74 mg, 0,23 mmol, 50 %).

LC/MS (C₁₅H₁₅ClN₄O₂) 319 [M+H]⁺; TR 1,10 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 - 7,84 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 7,1, 1,2 Hz, 1H), 4,05 - 3,96 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 2H).

Etapla C: 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}piridina-2-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la Etapa B (74 mg, 0,23 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol, (52,3 mg, 0,35 mmol, 1,5 eq.) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 mL, 0,7 mmol, 3 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió Xantphos (13,4 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (10,6 mg, 0,01 mmol, 0,05 eq.) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 150 °C durante 20 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo (20 mL) y salmuera (25 mL), y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, 0,05 mmol, 20 %).

LC/MS (C₂₂H₂₀N₆O₂S) 433 [M+H]⁺; TR 1,15 (LCMS-V-B1)

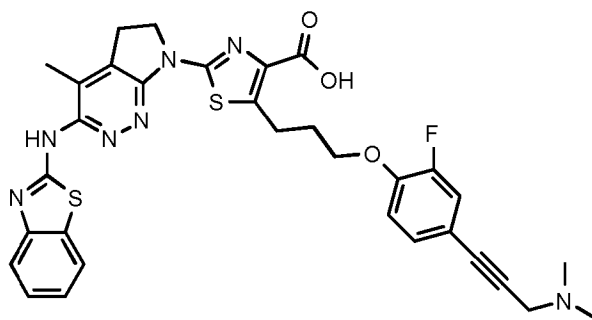
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (dd, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,86 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 2H).

Etapla D: ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}piridina-2-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa C (15 mg, 0,03 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (2,91 mg, 0,07 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 RediSep de 4,3g) eluyendo con un gradiente de 5-95 % de acetonitrilo en agua proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color crema (10 mg, 0,02 mmol, 69 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₁₉N₆O₂S: 419,1290, encontrado 419,1287.

Ejemplo 22: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirrido[2,3-c]piridazin-7-il}-5-{3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 5-[(1E)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]prop-1-en-1-il]-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un matraz sellado secado en horno se le añadió el producto de la **Preparación 6a** (3 g, 4,63 mmol, 1 eq.), éster pinacólico del ácido (*E*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)propeno-1-il-borónico (1,82 mL, 5,56 mmol, 1,2 eq.), carbonato de potasio (1,92 g, 13,9 mmol, 3 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (339 mg, 0,46 mmol, 0,1 eq.), tetrahidrofurano (150 mL) y agua (50 mL) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min) y después se calentó a 120 °C durante 1,5 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 70 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color crema (1,86 g, 2,52 mmol, 54 %).

LC/MS (C₃₅H₅₀N₆O₄Si₂S₂) 739 [M+H]⁺; TR 3,69 (Negcorto2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 3H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 6,30 (dt, J = 15,9, 4,3 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,41 - 4,26 (m, 4H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,45 - 3,20 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,92 - 0,86 (m, 2H), 0,11 (s, 6H), -0,11 (s, 9H).

Etapa B: 5-{3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]propil}-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa A (900 mg, 1,22 mmol, 1 eq.) en acetato de etilo (600 mL) se le añadió una cantidad catalítica de óxido de platino (IV) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se evacuó y relleno de nuevo en atmósfera de nitrógeno (x3), después se evacuó y relleno con hidrógeno y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró a través de celite, se eluyó con acetato de etilo y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color beige (950 mg, 1,28 mmol, >100 % %).

LC/MS (C₃₅H₅₂N₆O₄Si₂S₂) 741 [M+H]⁺; TR 1,88 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 - 4,22 (m, 4H), 3,77 - 3,62 (m, 4H), 3,31 - 3,14 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 - 0,80 (m, 11H), 0,06 (s, 6H), -0,11 (s, 9H).

Etapa C: 5-(3-hidroxipropil)-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa B (950 mg, 1,28 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (150 mL) se le añadió ácido clorhídrico (4M en dioxano; 50 mL, 200 mmol, 156 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 80 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (577 mg, 0,92 mmol, 72 %).

LC/MS (C₂₉H₃₈N₆O₄SiS₂) 627 [M+H]⁺; TR 2,68 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,57 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,37 - 4,22 (m, 4H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 3,30 - 3,13 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapa D: 5-(3-cloropropil)-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto de la Etapa C (577 mg, 0,92 mmol, 1 eq.) se disolvió en cloruro de tionilo (30 mL) y se agitó a temperatura

ambiente durante 5 h. La reacción se concentró al vacío, después se repartió entre diclorometano y salmuera, y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color beige (341 mg, 0,53 mmol, 57 %).

LC/MS (C₂₉H₃₇ClN₆O₃SiS₂) 645 [M+H]⁺; TR 2,91 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,38 - 4,22 (m, 4H), 3,78 - 3,67 (m, 4H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,20 - 2,06 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,97 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapa E: **5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-{2-(trimetilsilil)etoxi}metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden}amino)-5H,6H,7H-pirrol-2,3-c]piridazin-7-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A un matraz sellado secado en horno se le añadió el producto de la **Preparación 4b** (133 mg, 0,69 mmol, 1,3 eq.) en dimetilformamida (70 mL). Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 %; 52,8 mg, 1,32 mmol, 2,5 eq.) a la solución y la mezcla se agitó durante 2 min. Se añadió una solución del producto de la Etapa D (341 mg, 0,53 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (30 mL) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min) y se calentó a 100 °C durante 1 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 7 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color beige (203 mg, 0,25 mmol, 48 %).

LC/MS (C₄₀H₄₈FN₇O₄SiS₂) 802 [M+H]⁺; TR 2,59 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,27 - 7,11 (m, 3H), 5,84 (s, 2H), 4,36 - 4,20 (m, 4H), 4,13 (t, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,31 - 3,19 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 0,95 - 0,84 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapa F: **2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirrol-2,3-c]piridazin-7-il)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A una solución del producto de la Etapa E (203 mg, 0,25 mmol, 1 eq.) en diclorometano (10 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (5,0 mL, 65,8 mmol, 260 eq.) y la mezcla se agitó a ta durante 6 h. La reacción se diluyó con diclorometano, se enfrió a 0 °C y se neutralizó añadiendo hidróxido de sodio acuoso 2M. La fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 5 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (114 mg, 0,17 mmol, 67 %).

LC/MS (C₃₄H₃₄FN₇O₃S₂) 672 [M+H]⁺; TR 2,04 (LCMS-V-C)

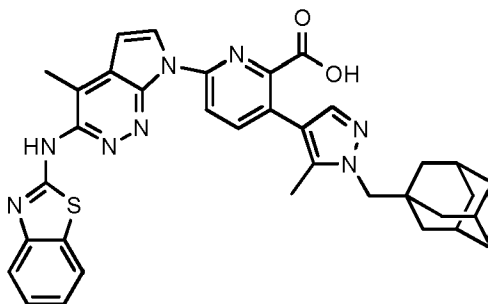
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,36 (s a, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,12 (m, 3H), 4,33 (t, 2H), 4,27 (c, 2H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,34 - 3,22 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,16 (t, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa G: **ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H-pirrol-2,3-c]piridazin-7-il)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una solución del producto de la Etapa F (114 mg, 0,17 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (15 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (71,2 mg, 1,7 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con agua y acetonitrilo, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (64,7 mg, 0,1 mmol, 59 %), en forma de una sal de litio.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₁FN₇O₃S₂: 644,1914, encontrado 644,1908.

Ejemplo 23: **Ácido 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-7H-pirrol-2,3-c]piridazin-7-il}piridina-2-carboxílico**



Etapa A: N-(pent-3-in-1-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de hidrocloreto de pent-3-in-1-amina (5 g, 41,8 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (130 mL) y agua (130 mL) se le añadió bicarbonato de sodio (10,5 g, 125 mmol, 3 eq.), seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (9,12 g, 41,8 mmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (8,2 g, 44,8 mmol, >100 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,89 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 2,99 (td, J = 7,3, 5,9 Hz, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 1,73 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H).

Etapa B: 3-bromo-6-[(*terc*-butoxi)carbonil](pent-3-in-1-il)amino]piridina-2-carboxilato de etilo

A un matraz sellado secado en horno se le añadió el producto de la Etapa A (8,2 g, 44,8 mmol, 1 eq.), 3,6-dibromopicolinato de etilo (13,8 g, 44,8 mmol, 1 eq.), Xantphos (2,59 g, 4,47 mmol, 0,1 eq.), carbonato de cesio (29,2 g, 89,5 mmol, 2 eq.) y 1,4-dioxano (180 mL). El recipiente se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno, después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2,05 g, 2,24 mmol, 0,05 eq.) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 130 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite, después se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSepTM de 330 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 8 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (9,95 g, 24,2 mmol, 54 %).

LC/MS ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_4$) 357 [M^+Bu]⁺; TR 2,59 (LCMS-V-C)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,38 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 2H), 1,66 (t, J = 2,5 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: 3-bromo-6-[(*pent*-3-in-1-il) amino]piridina-2-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa B (9,95 g, 24,2 mmol, 1 eq.) en diclorometano (120 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (19,9 mL, 260 mmol, 10,8 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se enfrió a 0 °C y se neutralizó añadiendo hidróxido de sodio acuoso 4M. La fase orgánica se secó (separador de fases) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSepTM de 220 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (6,68 g, 21,5 mmol, 89 %).

LC/MS ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$) 313 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; TR 2,12 (LCMS-V-C)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,29 (td, J = 7,1, 5,7 Hz, 2H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 1,74 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa D: 3-bromo-6-[3-cloro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il]-piridina-2-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa C (6,68 g, 21,5 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (220 mL) se le añadió 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (6,48 g, 42,9 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó en un matraz sellado a 120 °C durante 72 h. La reacción se diluyó con metanol, se filtró a través de un separador de fases y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSepTM de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color rojo (1,49 g, 3,77 mmol, 18 %).

LC/MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrClN}_4\text{O}_2$) 397 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; TR 2,36 (LCMS-V-C)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,11 (d,

J = 3,9 Hz, 1H), 4,45 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).

Etapla E: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-cloro-4-metil-7H-pirrol-2,3-c}piridazin-7-il}-piridina-2-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa D (1,49 g, 3,77 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (5 mL) y agua (15 mL) se le añadió el producto de la **Preparación 5a** (1,48 g, 4,14 mmol, 1,1 eq.) y carbonato de potasio (1,56 g, 11,3 mmol, 3 eq.). El recipiente se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno, después se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (308 mg, 0,38 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 90 °C durante la noche en un matraz sellado. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,08 g, 1,98 mmol, 53 %).

LC/MS (C₃₀H₃₃ClN₆O₂) 545 [M+H]⁺; TR 2,72 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,10 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,03 - 1,89 (m, 3H), 1,73 - 1,50 (m, 12H), 1,16 (t, 3H).

Etapla F: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-7H-pirrol-2,3-c}piridazin-7-il}-piridina-2-carboxilato de etilo

A un matraz sellado y secado en horno se le añadió el producto de la Etapa E (1,08 mg, 1,98 mmol, 1 eq.), 2-aminotiazol (594 mg, 3,96 mmol, 2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (1,03 mL, 5,93 mmol, 3 eq.) y 1,4-dioxano (80 mL). El recipiente se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno, después se añadió JosiPhos (183 mg, 0,2 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 150 °C durante 2 días. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 70 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color naranja (510 mg, 0,77 mmol, 39 %).

LC/MS (C₃₇H₃₈N₈O₂S) 659 [M+H]⁺; TR 2,9 (LCMS-V-C)

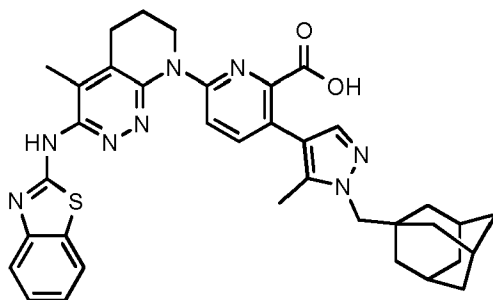
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,27 - 7,11 (m, 1H), 6,99 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,03 - 1,89 (m, 3H), 1,76 - 1,52 (m, 12H), 1,16 (t, 3H).

Etapla G: ácido 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-7H-pirrol-2,3-c}piridazin-7-il}-piridina-2-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa F (400 mg, 0,61 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (15 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (255 mg, 6,07 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró en agua, se filtró y se secó al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 14 % en diclorometano proporcionó un sólido de color amarillo pálido que se trituró con metanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (154 mg, 0,24 mmol, 40 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₅N₈O₂S: 631,2604, encontrado 631,2600.

Ejemplo 24: Ácido 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-piridina-2-carboxílico



Etapla A: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-aminopiridina-2-carboxilato de etilo

Una solución bifásica de 6-amino-3-bromopicolinato de etilo (5,14 g, 21 mmol, 1 eq.), el producto de la **Preparación 5a** (7,47 g, 21 mmol, 1 eq.) y carbonato de potasio (8,7 g, 62,9 mmol, 3 eq.) en tetrahidrofurano (100 mL) y agua (20 mL) se mezcló vigorosamente mientras se rociaba con nitrógeno (10 min). Se añadió Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (2,57 g, 3,15 mmol, 0,15 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua (100 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 220 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 90 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color crema (5,28 g, 13,4 mmol, 64 %).

10 **LC/MS** (C₂₃H₃₀N₄O₂) 395 [M+H]⁺; TR 1,32 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,032 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,05 (c, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 3H), 1,71 - 1,47 (m, 12H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etap **B:** **3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-[[3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propil]amino]piridina-2-carboxilato de etilo**

15 A una solución del producto de la **Preparación 2e** (1,92 g, 8,76 mmol, 1 eq.) y el producto de la Etapa A (3,8 g, 9,64 mmol, 1,1 eq.) en metanol (40 mL) se le añadió ácido acético (15 mL) y cianoborohidruro de sodio (2,75 g, 43,8 mmol, 5 eq.) en porciones y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se vertió sobre hidróxido de sodio acuoso 1N (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 70 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (3,99 g, 6,68 mmol, 76 %).

LC/MS (C₃₁H₃₈Cl₂N₆O₂) 597 [M+H]⁺; TR 1,53 (LCMS-V-B1)

25 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,95 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,41 - 3,31 (m, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,98 - 1,89 (m, 3H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,71 - 1,48 (m, 12H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etap **C:** **3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-cloro-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-piridina-2-carboxilato de etilo**

30 A una solución del producto de la Etapa B (3,99 g, 6,68 mmol, 1 eq.) en *alfa,alfa,alfatrifluorotolueno* (150 mL) se le añadió carbonato de cesio (4,35 g, 13,4 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 160 °C durante 3 días. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 70 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,95 g, 1,69 mmol, 25 %).

LC/MS (C₃₁H₃₇ClN₆O₂) 561 [M+H]⁺; TR 1,55 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,15 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,88 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,04 - 1,88 (m, 5H), 1,73 - 1,50 (m, 12H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

40 **Etap** **D:** **3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-piridina-2-carboxilato de etilo**

45 A una solución del producto de la Etapa C (946 mg, 1,69 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol, (380 mg, 2,53 mmol, 1,5 eq.) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,88 mL, 5,06 mmol, 3 eq.) en 1,4-dioxano (30 mL) se le añadieron Xantphos (97,6 mg, 0,17 mmol, 0,1 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (77,2 mg, 0,08 mmol, 0,05 eq.) y la mezcla se calentó en un matraz sellado a 160 °C durante 60 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera (25 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 75 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color naranja (606 mg, 0,9 mmol, 53 %).

50 **LC/MS** (C₃₈H₄₂N₈O₂S) 675 [M+H]⁺; TR 1,61 (LCMS-V-B1)

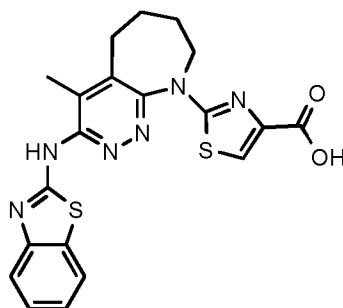
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,86 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 - 1,89 (m, 5H), 1,72 - 1,50 (m, 12H), 1,13 (t, 3H).

Etap **E:** **ácido 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-**

5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa D (600 mg, 0,89 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (74,6 mg, 1,78 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua, se acidificó a pH 4 y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (93 mg, 0,14 mmol, 16 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₉N₈O₂S: 647,2917, encontrado 647,2913.

Ejemplo 25: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico**Etapa A: 2-[(terc-butoxi)carbonil](hept-5-in-1-il)amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A 2-[(terc-butoxi)carbonil]amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,62 g, 5,94 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (50 mL) se le añadió hept-5-in-1-ol (1 g, 8,92 mmol, 1,5 eq.) y trifetilfosfina (2,34 g, 8,92 mmol, 1,5 eq.), seguido de la adición gota a gota de azodicarboxilato de dietilo (1,62 mL, 8,92 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se repartió entre diclorometano y salmuera, y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 15 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (1,92 g, 5,24 mmol, 88 %).

LC/MS (C₁₈H₂₆N₂O₄S) 367 [M+H]⁺; TR 2,53 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 5H), 1,55 (s, 9H), 1,48 - 1,34 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 2H).

Etapa B: 2-[(hept-5-in-1-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa A (1,97 g, 5,38 mmol, 1 eq.) en diclorometano (50 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (4,94 mL, 64,5 mmol, 12 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con diclorometano, se basificó con hidróxido de sodio acuoso 2N, y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (1,46 g, 5,48 mmol, >100 %).

LC/MS (C₁₃H₁₈N₂O₂S) 267 [M+H]⁺; TR 1,91 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,21 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,21 (td, J = 6,9, 5,3 Hz, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 1,73 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: 2-{3-cloro-4-metil-5H,6H, 7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (827 mg, 5,48 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió el producto de la Etapa B (1,46 g, 5,48 mmol, 1 eq.) y la mezcla se calentó a 120 °C en un matraz sellado durante 48 h. La reacción se concentró al vacío. Y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 60 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color rosa (0,92 g, 2,61 mmol, 48 %).

LC/MS (C₁₅H₁₇ClN₄O₂S) 353 [M+H]⁺; TR 2,00 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (s, 1H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 3H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,40

(s, 3H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapla D: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

5 A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa C (920 mg, 2,61 mmol, 1 eq.), 2-aminotiazol (470 mg, 3,13 mmol, 1,2 eq.), Xantphos (151 mg, 0,26 mmol, 0,1 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (1,36 mL, 7,82 mmol, 3 eq.) y 1,4-dioxano (15 mL). El recipiente se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno, después se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (119 mg, 0,13 mmol, 0,05 eq.) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 150 °C durante 8 h con 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 al vacío. La purificación mediante
10 cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó un sólido que se trituró con acetonitrilo, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,81 g, 1,74 mmol, 67 %).

LC/MS ($C_{22}H_{22}N_6O_2S_2$) 467 $[M+H]^+$; TR 2,20 (LCMS-V-C)

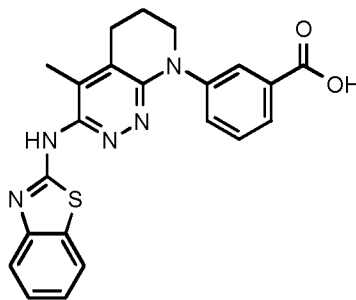
15 **RMN de 1H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 1H), 4,28 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,14 - 4,01 (s, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapla E: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

20 A una solución del producto de la Etapa D (30 mg, 0,06 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (6 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (27 mg, 0,64 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se concentró al vacío, después se disolvió en MeOH, se cargó en un cartucho PE-AX humedecido con metanol (5 g), se lavó con metanol, se eluyó con diclorometano/ácido fórmico 9:1 y se concentró al vacío. El residuo se trituró con diclorometano y metanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino
25 (22,4 mg, 0,05 mmol, 79 %).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{19}N_6O_2S_2$: 439,1011, encontrado 439,1003.

Ejemplo 26: Ácido 3-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il} benzoico



Etapla A: 3-{3-[(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propil]amino}benzoato de etilo

30 A una solución del producto de la **Preparación 2e** (100 mg, 0,46 mmol, 1 eq.) y 3-aminobenzoato de etilo (79,2 mg, 0,48 mmol, 1,05 eq.) en metanol (6 mL) se le añadió ácido acético (2 mL) y cianoborohidruro de sodio (57,4 mg, 0,91 mmol, 2 eq.) en porciones y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se interrumpió añadiendo hidróxido de sodio acuoso 1N, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en
35 columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (88 mg, 0,24 mmol, 52 %).

LC/MS ($C_{17}H_{19}Cl_2N_3O_2$) 332 $[M-HCl+H]^+$; TR 1,34 (LCMS-V-B1)

40 **RMN de 1H** (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7,40 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 2,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,78 (ddd, $J = 8,1, 2,6, 1,0$ Hz, 1H), 4,36 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,32 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,98 - 2,86 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapla B: 3-{3-cloro-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}benzoato de etilo

A una solución del producto de la Etapa A (88 mg, 0,24 mmol, 1 eq.) en diclorometano (3 mL) se le añadió ácido

trifluoroacético (0,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó añadiendo hidróxido de sodio acuoso 1N y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (48 mg, 0,14 mmol, 61 %).

5 **LC/MS** ($C_{17}H_{18}ClN_3O_2$) 332 $[M+H]^+$; TR 1,27 (LCMS-V-B1)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,80 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,56 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,33 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapas C: 3-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}benzoato de etilo

10 A una solución del producto de la Etapa B (80 mg, 0,24 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol, (43,5 mg, 0,29 mmol, 1,2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,72 mmol, 3 eq.) y 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió Xantphos (14 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (11 mg, 0,01 mmol, 0,05 eq.) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 160 °C durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo (20 mL) y salmuera (25 mL) y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío.

15 La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada en fase inversa (CombiFlash Rf, columna RediSep de 4,3g C18) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 - 95 % en agua proporcionó el producto en bruto deseado en forma de un vidrio de color amarillo (18 mg, 0,04 mmol, 17 %) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LC/MS ($C_{24}H_{23}N_5O_2S$) 446 $[M+H]^+$; TR 1,31 (LCMS-V-B1)

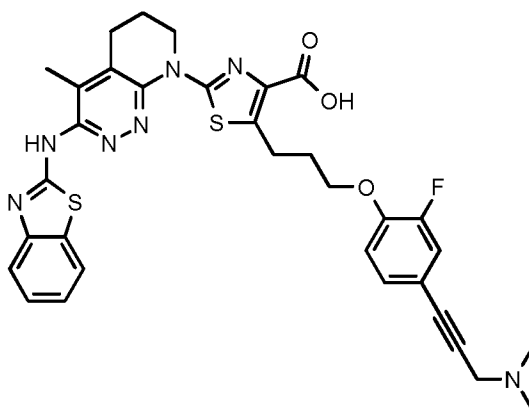
20 **Etapas D: ácido 3-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}benzoico**

A una solución del producto de la Etapa C (18 mg, 0,04 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (3,39 mg, 0,08 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (HPLC-V-A1) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (10,6 mg, 0,03 mmol, 63 %).

25

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{20}N_5O_2S$: 418,1338, encontrado 418,1334.

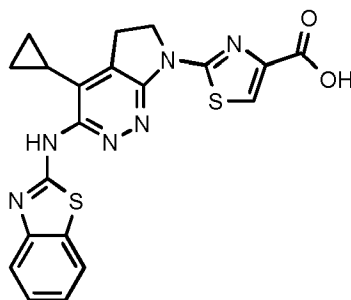
Ejemplo 27: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



30 Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargilica** partiendo de la **Preparación 3d** y dimetilamina como la amina adecuada. Después, con el **Procedimiento general de hidrólisis** partiendo del éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{34}H_{35}FN_7O_3S_2$: 672,2221, encontrado 672,2205.

35 **Ejemplo 28: Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico**



Etapla A: 2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](4-yodobut-3-in-1-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A 2-[[[(tert-butoxi)carbonyl]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (3,16 g, 11,6 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (150 mL) se le añadió 4-yodobut-3-in-1-ol (3,41 g, 17,4 mmol, 1,5 eq.) y trifenilfosfina (4,56 g, 17,4 mmol, 1,5 eq.), seguido de la adición gota a gota de azodicarboxilato de dietilo (2,74 mL, 17,4 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 15 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (3,75 g, 8,33 mmol, 72 %).

LC/MS (C₁₅H₁₉IN₂O₄S) 451 [M+H]⁺; TR 2,45 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla B: 2-[(4-yodobut-3-in-1-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa A (3,75 g, 8,33 mmol, 1 eq.) en diclorometano (50 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (15,3 mL, 200 mmol, 24 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con diclorometano, se basificó con hidróxido de sodio acuoso 2N, y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,74 g, 7,82 mmol, 94 %).

LC/MS (C₁₀H₁₁IN₂O₂S) 351 [M+H]⁺; TR 1,84 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 2,61 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla C: 2-{3-cloro-4-yodo-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (1,18 g, 7,82 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (80 mL) se le añadió el producto de la Etapa B (2,74 g, 7,82 mmol, 1 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con tetrahidrofurano y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (1,06 g, 2,43 mmol, 31 %).

LC/MS (C₁₂H₁₀ClIN₄O₂S) 437 [M+H]⁺; TR 1,99 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 4,45 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,31 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla D: 2-{3-cloro-4-ciclopropil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un tubo sellado se le añadió el producto de la Etapa C (120 mg, 0,27 mmol, 1 eq.), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (102 mg, 0,69 mmol, 2,5 eq.), carbonato de potasio (114 mg, 0,82 mmol, 3 eq.), tetrahidrofurano (16 mL) y agua (4 mL). El recipiente se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno, después se añadió Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (44,9 mg, 0,05 mmol, 0,2 eq.) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 150 °C durante 40 h con 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 90 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 0,11 mmol, 42 %).

LC/MS (C₁₅H₁₅ClN₄O₂S) 351 [M+H]⁺; TR 2,00 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,23 (m, 4H), 3,42 - 3,29 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m,

1H), 1,30 (t, 3H), 1,14-1,04 (m, 2H), 0,98 - 0,84 (m, 2H).

Etapla E: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-5H,6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un vial de microondas secado en horno se le añadió el producto de la Etapa D (40 mg, 0,11 mmol, 1 eq.), 2-aminotiazol (25,7 mg, 0,17 mmol, 1,5 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (59,6 µl, 0,34 mmol, 3 eq.) y 1,4-dioxano (3 mL). El recipiente se evacuó y se aclaró abundantemente con nitrógeno, después se añadió JosiPhos (10,5 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 150 °C durante 1 h con 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (18 mg, 0,04 mmol, 34 %).

LC/MS (C₂₂H₂₀N₆O₂S₂) 464 [M+H]⁺; TR 2,31 (LCMS-V-C)

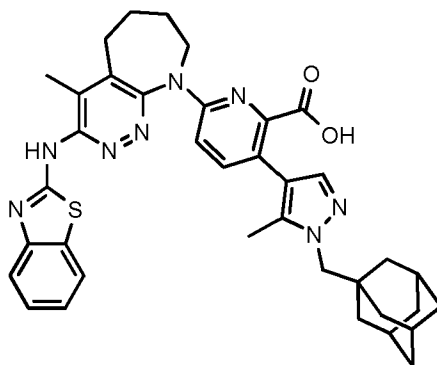
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 - 7,89 (m, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 1H), 7,30 - 7,13 (m, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 4H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 2,20-2,01 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,21 - 1,06 (m, 2H), 0,93 - 0,74 (m, 2H).

Etapla F: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-5H, 6H,7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa E (18 mg, 0,04 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (6 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (16,3 mg, 0,39 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en metanol, después se cargó en un cartucho PE-AX humedecido con metanol (10 g), se lavó con metanol, se eluyó con diclorometano/ácido fórmico 9:1 y se concentró al vacío. El residuo se trituró sucesivamente con diclorometano y agua, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color beige (2,44 mg, 0,01 mmol, 14,43 %), en forma de una sal de ácido fórmico.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₁₇N₆O₂S₂: 437,0854, encontrado 437,0853.

Ejemplo 29: Ácido 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il}piridina-2-carboxílico



Etapla A: [(hex-5-in-1-iloxi)metil]benceno

A una solución agitada de 5-hexin-1-ol (5,36 g, 54,6 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (35 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 %; 3,28 g, 81,9 mmol, 1,5 eq.) en porciones y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió bromuro de bencilo (6,49 mL, 54,6 mmol, 1 eq.) gota a gota y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 90 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL), después se diluyó con agua (30 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 10 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (10,2 g, 54,2 mmol, 99 %).

LC/MS (C₁₃H₁₆O) 189 [M+H]⁺; TR 2,21 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,40 - 7,24 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 3,44 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,17 (td, J = 7,0, 2,6 Hz, 2H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,37 (m, 2H).

Etapla B: [(hept-5-in-1-iloxi)metil]benceno

Una solución del producto de la Etapa A (10,2 g, 54,2 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (90 mL) se enfrió a -78 °C y se añadió *n*-butil-litio (2,5M en hexanos; 26 mL, 65 mmol, 1,2 eq.) gota a gota durante 30 min. Después de agitar durante 1 h, se añadió gota a gota yodometano (4,05 mL, 65 mmol, 1,2 eq.) y se dejó que la mezcla se calentase a 0 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL), se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con tiosulfato de sodio acuoso 2N (200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 220 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 6 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (10,4 g, 51,3 mmol, 95 %).

LC/MS (C₁₄H₁₈O) 203 [M+H]⁺; TR 2,37 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,40 - 7,24 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 3,43 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,73 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H).

Etapla C: 4-[4-(benciloxi)butil]-3,6-dicloro-5-metbutilpiridazina

Una solución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (3,23 g, 21,4 mmol, 1 eq.) y el producto de la Etapa B (5,2 g, 25,7 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (40 mL) se calentó a 130 °C durante la noche en un matraz sellado. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color rojo (3,27 g, 10,1 mmol, 47 %).

LC/MS (C₁₆H₁₈Cl₂N₂O) 325 [M+H]⁺; TR 2,32 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,40 - 7,24 (m, 5H), 4,46 (s, 2H), 3,49 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H).

Etapla D: 4-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)butan-1-ol

A una solución del producto de la Etapa C (3,27 g, 10,1 mmol, 1 eq.) en diclorometano (50 mL), enfriada en un baño de agua helada, se le añadió tricloruro de boro (1M en diclorometano; 50,3 mL, 50,3 mmol, 5 eq.) gota a gota y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se interrumpió añadiendo metanol y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (100 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL), y la fase orgánica se lavó con salmuera (150 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 80 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (2,21 g, 9,4 mmol, 94 %).

LC/MS (C₉H₁₂Cl₂N₂O) 235 [M+H]⁺; TR 1,36 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,44 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 6,0, 5,0 Hz, 2H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,62 - 1,48 (m, 4H).

Etapla E: 4-(3,6-dicloro-5-metbutilpiridazin-4-il)butanal

Un matraz secado en horno se cargó con sulfóxido de dimetilo (1,6 mL, 22,6 mmol, 2,4 eq.) y diclorometano (60 mL) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (2M en diclorometano; 7,05 mL, 14,1 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 h. Una solución del producto de la Etapa D (2,21 g, 9,4 mmol, 1 eq.) en diclorometano (20 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió trietilamina (7,84 mL, 56,4 mmol, 6 eq.) y la mezcla se dejó calentar a 0 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (50 mL), se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 70 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (6,58 g, 6,78 mmol, 72 %).

LC/MS (C₉H₁₀Cl₂N₂O) 233 [M+H]⁺; TR 1,51 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,63 (td, J = 7,0, 1,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 2H).

Etapla F: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-[[4-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)butil]amino]piridina-2-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa E (1,04 g, 4,45 mmol, 1 eq.) y el producto del Ejemplo 24, Etapa A (1,93 g,

4,89 mmol, 1,1 eq.) en metanol (30 mL) y ácido acético (10 mL) se le añadió cianoborohidruro de sodio (559 mg, 8,89 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió con hidróxido de sodio acuoso 1N (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 70 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color blanco (1,71 g, 2,8 mmol, 63 %).

LC/MS (C₃₂H₄₀Cl₂N₆O₂) 611 [M+H]⁺; TR 2,65 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,81 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,05 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,74 - 1,48 (m, 16H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas G: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-cloro-4-metil-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il}-piridina-2-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa F (646 mg, 1,06 mmol, 1 eq.) en *alfa,alfa,alfat*ri fluorotolueno (6 mL) se le añadió carbonato de cesio (1,03 g, 3,17 mmol, 3 eq.) y XantPhos Pd G3 (50,1 mg, 0,05 mmol, 0,05 eq.), y la mezcla se rocó con nitrógeno (10 min), después se calentó a 120 °C durante la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 60 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (119 mg, 0,21 mmol, 20 %).

LC/MS (C₃₂H₃₉ClN₆O₂) 575 [M+H]⁺; TR 2,66 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 2H), 4,12 (c, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 3H), 1,80 - 1,49 (m, 16H), 1,10 (t, 3H).

Etapas H: 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il}piridina-2-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa G (119 mg, 0,21 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol, (62,2 mg, 0,41 mmol, 2 eq.) y *N,N*-diisopropiletilamina (108 µl, 0,62 mmol, 3 eq.) en 1,4-dioxano (8 mL) se le añadió JosiPhos (19,2 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 150 °C durante 72 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera (25 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto en bruto deseado en forma de una goma de color amarillo (49 mg, 0,07 mmol, 34 %) que se usó directamente en la etapa posterior sin purificación adicional.

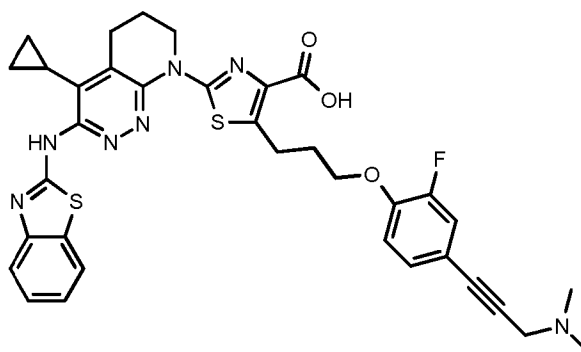
LC/MS (C₃₉H₄₄N₈O₂S) 690 [M+H]⁺; TR 2,81 (LCMS-V-C)

Etapas I: ácido 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il}piridina-2-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa H (49 mg, 0,07 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (15 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (44,8 mg, 1,07 mmol, 15 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 RediSep de 4,3 g) eluyendo con un gradiente de 5-95 % de acetonitrilo en agua proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (6,24 mg, 0,01 mmol, 13 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₄₁N₈O₂S: 661,3073, encontrado 661,3097

Ejemplo 30: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: *tert*-butil[(5-ciclopropilpent-4-in-1-il)oxi]dimetilsilano

A una solución de ciclopropilacetileno (8 mL, 94,5 mmol, 1,1 eq.) en tetrahidrofurano (200 mL), enfriada a -78 °C, se le añadió *n*-butil-litio (2,0M en hexanos; 47,3 mL, 94,5 mmol, 1,1 eq.) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2,5 h. Se añadió 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (12 mL, 98,8 mmol, 1,15 eq.) y después de 15 min se añadió (3-bromopropoxi)-*tert*-butildimetilsilano (15 mL, 85,9 mmol, 1 eq.) gota a gota y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 330 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 6 % en *iso*-heptano proporcionó el producto en bruto deseado en forma de un aceite transparente (8,62 g, 36,2 mmol, 42 %) que se usó directamente en la etapa posterior sin purificación adicional.

Etapla B: 5-ciclopropilpent-4-in-1-ol

A una solución del producto de la Etapa A (8,62 g, 36,2 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (150 mL) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 39,8 mL, 39,8 mmol, 1,1 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío, se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (2,14 g, 17,2 mmol, 48 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,43 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 2,12 (td, J = 7,1, 2,0 Hz, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H), 1,29 - 1,16 (m, 1H), 0,74 - 0,65 (m, 2H), 0,54 - 0,46 (m, 2H).

Etapla C: 2-[(*tert*-butoxi)carbonil](5-ciclopropilpent-4-in-1-il)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (3,13 g, 11,5 mmol, 1 eq.) y el producto de la Etapa B (2,14 g, 17,2 mmol, 1,5 eq.) en tetrahidrofurano (80 mL) se le añadió trifetilfosfina soportada por polímero (4,52 g, 17,23 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió azodicarboxilato de dietilo (2,73 mL, 17,2 mmol, 1,5 eq.) gota a gota, después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 15 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido incoloro (3,86 g, 10,2 mmol, 89 %).

LC/MS (C₁₉H₂₆N₂O₄S) 379 [M+H]⁺; TR 2,60 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (s, 1H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,55 (s, 4H), 1,29 (t, 3H), 1,23 - 1,14 (m, 1H), 0,73 - 0,61 (m, 2H), 0,56 - 0,45 (m, 2H).

Etapla D: 2-{3-cloro-4-ciclopropil-5H,6H, 7H,8H-piridol[2,3-c]piridazin-8-il}-1,3- tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa C (3,86 g, 10,2 mmol, 1 eq.) en tolueno (120 mL) se le añadió 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (1,54 g, 10,2 mmol, 1 eq.) y la mezcla se calentó en un matraz sellado a 130 °C durante 24 h. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 60 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado (677 mg, 1,86 mmol, 18 %).

LC/MS (C₁₆H₁₇ClN₄O₂S) 365 [M+H]⁺; TR 2,18 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, TFA added / DMSO-*d*₆) δ 8,04 (s, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 4H), 3,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,20 - 1,06 (m, 2H), 0,76 - 0,67 (m, 2H).

Etapa E: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un tubo sellado y secado en horno se le añadió el producto de la Etapa D (627 mg, 1,72 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (387 mg, 2,58 mmol, 1,5 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (0,9 mL, 5,16 mmol, 3 eq.) y 1,4-dioxano (22 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se añadió Josiphos Pd G3 (162 mg, 0,17 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 20 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color beige (261 mg, 0,55 mmol, 32 %).

LC/MS (C₂₃H₂₂N₆O₂S₂) 479 [M+H]⁺; TR 2,44 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, TFA added / DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,07 - 7,92 (m, 2H), 7,75 - 7,60 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 1H), 4,38 - 4,22 (m, 4H), 3,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,27-1,12 (m, 2H), 0,74- 0,53 (m, 2H).

Etapa F: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il){[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}]amino]-4-ciclopropil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa E (1,47 g, 3,07 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (240 mL) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,61 mL, 9,21 mmol, 3 eq.) y después de 5 min la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 4-(dimetilamino)piridina (75,1 mg, 0,61 mmol, 0,2 eq.) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,62 mL, 9,21 mmol, 3 eq.) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se concentró al vacío, después se repartió entre diclorometano y salmuera, se separó (separador de fases de PTFE) y la fase orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (1,36 g, 2,23 mmol, 73 %).

LC/MS (C₂₉H₃₆N₆O₃SiS₂) 609 [M+H]⁺; TR 2,96 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,22 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,36 - 4,21 (m, 4H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,06 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,23 - 1,15 (m, 2H), 1,13-1,05 (m, 2H), 0,93 - 0,84 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

Etapa G: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il){[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}]amino]-4-ciclopropil-5H, 6H,7H, 8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa F (1,36 g, 2,23 mmol, 1 eq.) en diclorometano (40 mL) se le añadió *N*-bromosuccinimida (596 mg, 3,35 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y salmuera, y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,43 g, 2,08 mmol, 93 %).

LC/MS (C₂₉H₃₅BrN₆O₃SiS₂) 689 [M+H]⁺; TR 3,17 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,32 (c, 2H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,32 (t, 3H), 1,28 - 1,16 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,94 - 0,83 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

Etapa H: 5-[(1E)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]prop-1-en-1-il]-2-(4-ciclopropil-3-[(1Z)-3-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un matraz sellado y secado en horno se le añadió el producto de la Etapa G (1,43 g, 2,08 mmol, 1 eq.), éster pinacólico del ácido (*E*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)propeno-1-il-borónico (0,82 mL, 2,5 mmol, 1,2 eq.), carbonato de potasio (862 mg, 6,24 mmol, 3 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (170 mg, 0,21 mmol, 0,1 eq.), tetrahidrofurano (60 mL) y agua (20 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min) y después se calentó a 120 °C durante 1,5 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,05 g, 1,35 mmol, 65 %).

LC/MS (C₃₈H₅₄N₆O₄Si₂S₂) 779 [M+H]⁺; TR 1,66 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 6,27 (dt, J = 16,0, 4,3 Hz,

1H), 5,82 (s, 2H), 4,40 - 4,34 (m, 2H), 4,34 - 4,23 (m, 4H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,06 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,22-1,14 (m, 2H), 1,13-1,04 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,89 - 0,82 (m, 2H), 0,11 (s, 6H), -0,10 (s, 9H).

5 **Etapla I: 5-{3-[(terc-butildietilsilil)oxi]propil}-2-(4-ciclopropil-3-[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

10 A una solución del producto de la Etapa H (1,05 g, 1,35 mmol, 1 eq.) en acetato de etilo (60 mL) se le añadió óxido de platino (IV) (91,8 mg, 0,4 mmol, 0,3 eq.) en atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se llenó de nuevo con nitrógeno (x3), después se evacuó, se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se filtró a través de celite, se eluyó con acetato de etilo y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma transparente (913 mg, 1,17 mmol, 87 %).

LC/MS (C₃₈H₅₆N₆O₄Si₂S₂) 781 [M+H]⁺; TR 1,71 (LCMS-V-B2)

15 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (d, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,34 - 4,21 (m, 4H), 3,75 - 3,62 (m, 4H), 3,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,78 (m, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,21-1,16 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,87 - 0,81 (m, 2H), 0,06 (s, 6H), -0,10 (m, 9H).

Etapla J: 2-(4-ciclopropil-3-[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-hidroxipropil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

20 A una solución del producto de la Etapa I (819 mg, 1,05 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (18 mL) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 1,15 mL, 1,15 mmol, 1,1 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 secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (650 mg, 0,97 mmol, 93 %).

25 **LC/MS** (C₃₂H₄₂N₆O₄SiS₂) 667 [M+H]⁺; TR 2,85 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,56 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 4H), 4,12 (c, J = 7,1 Hz, 3H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,48 (td, J = 6,3, 5,1 Hz, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 3,05 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,20 - 1,15 (m, 2H), 1,13-1,04 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

30 **Etapla K: 5-(3-cloropropil)-2-(4-ciclopropil-3-[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

35 El producto de la Etapa J (291 mg, 0,44 mmol, 1 eq.) se disolvió en cloruro de tionilo (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La reacción se concentró al vacío, después se repartió entre diclorometano y salmuera, y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color naranja (147 mg, 0,21 mmol, 49 %).

LC/MS (C₃₂H₄₁ClN₆O₃SiS₂) 685 [M+H]⁺; TR 3,15 (LCMS-V-C)

40 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,34 - 4,21 (m, 4H), 3,78 - 3,64 (m, 4H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 3,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,16 - 1,96 (m, 4H), 1,98 - 1,81 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,22 - 1,14 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 2H), 0,95 - 0,82 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapla L: 2-(4-ciclopropil-3-[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

45 A una solución del producto de la **Preparación 4b** (53,9 mg, 0,28 mmol, 1,3 eq.) en dimetilformamida (30 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 %; 21,5 mg, 0,54 mmol, 2,5 eq.) y la mezcla se agitó durante 2 min. Se añadió una solución del producto de la Etapa K (147 mg, 0,21 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (10 mL) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 5 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (145 mg, 0,17 mmol, 80 %).

LC/MS (C₄₃H₅₂FN₇O₄SiS₂) 842 [M+H]⁺; TR 2,76 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,12

(m, 3H), 5,81 (s, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 4H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,29 (t, 3H), 1,21-1,14 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,94 - 0,82 (m, 2H), -010 (s, 9H).

Etapla M: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa L (175 mg, 0,21 mmol, 1 eq.) en diclorometano (6 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 h. La reacción se diluyó con diclorometano, se enfrió a 0 °C y se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso 2N. La fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 7 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (16 mg, 0,02 mmol, 11 %).
LC/MS (C₃₇H₃₈FN₇O₃S₂) 712 [M+H]⁺; TR 2,18 (LCMS-V-C)

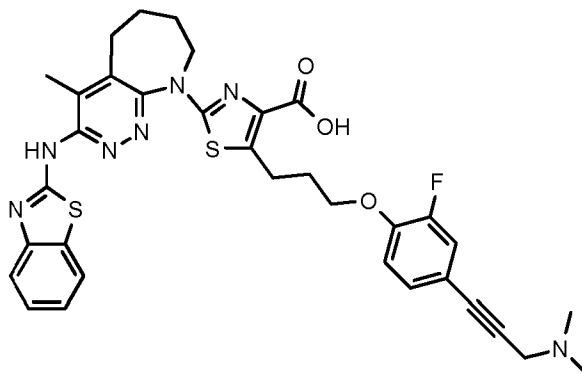
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,10 (m, 3H), 4,30 - 4,20 (m, 4H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,16 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,25 - 1,21 (m, 2H), 1,21 - 1,13 (m, 2H).

Etapla N: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-ciclopropil-5H, 6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa M (16 mg, 0,02 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (9,43 mg, 0,22 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró en agua y después en dietil éter, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (10,4 mg, 0,02 mmol, 68 %), en forma de una sal de litio.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₅FN₇O₃S₂: 684,2227, encontrado 684,2223.

Ejemplo 31: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 2-(4-metil-3-[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H, 9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del Ejemplo 25 (4,97 g, 10,7 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (180 mL) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (5,57 mL, 32 mmol, 3 eq.). Después de 5 min, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 4-(dimetilamino)piridina (260 mg, 2,13 mmol, 0,2 eq.) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (5,61 mL, 32 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío, se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en iso-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (5,21 g, 8,73 mmol, 82 %).

LC/MS (C₂₈H₃₆N₆O₃SiS₂) 597 [M+H]⁺; TR 2,87 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,25 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,72 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapa B: 5-bromo-2-(4-metil-3-[[[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa A (5,21 g, 8,73 mmol, 1 eq.) en diclorometano (100 mL) se le añadió *N*-bromosuccinimida (1,71 g, 9,6 mmol, 1,1 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y tiosulfato de sodio acuoso al 10 %, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (5,23 g, 7,74 mmol, 89 %).

LC/MS (C₂₈H₃₅BrN₆O₃Si₂) 677 [M+H]⁺; TR 3,08 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,31 - 7,20 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,18 (dd, J = 6,8, 4,6 Hz, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 2,95 - 2,85 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 - 0,87 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

Etapa C: 5-[[[(1E)-3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]prop-1-en-1-il]-2-(4-metil-3-[[[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un matraz sellado y secado en horno se le añadió el producto de la Etapa B (5,23 g, 7,74 mmol, 1 eq.), éster pinacólico del ácido (*E*)-3-(terc-butildimetilsililoxi)propeno-1-il-borónico (3,04 mL, 9,29 mmol, 1,2 eq.), carbonato de potasio (3,21 g, 23,2 mmol, 3 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (632 mg, 0,77 mmol, 0,1 eq.), tetrahidrofurano (150 mL) y agua (50 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min) y después se calentó a 120 °C durante 1 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color naranja (5,17 g, 6,74 mmol, 87 %).

LC/MS (C₃₇H₅₄N₆O₄Si₂S₂) 767 [M+H]⁺; TR 1,60 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,35 (m, 3H), 7,26 (ddd, J = 8,3, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 6,01 (dt, J = 15,9, 4,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,36 - 4,235 (m, 4H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 - 0,84 (m, 11H), 0,07 (s, 6H), -0,12 (s, 9H).

Etapa D: 5-{3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]propil}-2-(4-metil-3-[[[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa C (5,17 g, 6,74 mmol, 1 eq.) en acetato de etilo (120 mL) se le añadió óxido de platino (IV) (459 mg, 2,02 mmol, 0,3 eq.) en atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se rellenó de nuevo con nitrógeno (x3), después se evacuó, se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se filtró a través de celite, se eluyó con acetato de etilo y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color naranja (4,46 g, 5,8 mmol, 86 %).

LC/MS (C₃₇H₅₆N₆O₄Si₂S₂) 769 [M+H]⁺; TR 1,62 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 4H), 1,29 (t, 3H), 0,91 - 0,81 (m, 11H), 0,01 (s, 6H), -0,11 (s, 9H).

Etapa E: 5-(3-hidroxipropil)-2-(4-metil-3-[[[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa D (4,46 g, 5,8 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (150 mL) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 8,7 mL, 8,7 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color beige (2,63 g, 4,02 mmol, 69 %).

LC/MS (C₃₁H₄₂N₆O₄Si₂) 655 [M+H]⁺; TR 2,77 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 8,3, 7,1, 1,3 Hz,

1H), 5,88 (s, 2H), 4,50 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 3,72 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,42 (td, J = 6,3, 5,1 Hz, 2H), 3,04 (dd, J = 8,9, 6,4 Hz, 2H), 2,90 - 2,77 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 4H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 2H), -0,12 (s, 9H).

Etapla F: 5-(3-cloropropil)-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El producto de la Etapa E (1,35 g, 2,06 mmol, 1 eq.) se disolvió en cloruro de tionilo (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró al vacío, después se repartió entre diclorometano y salmuera, y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (989 mg, 1,47 mmol, 71 %).

LC/MS (C₃₁H₄₁ClN₆O₃SiS₂) 673 [M+H]⁺; TR 3,02 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,19-3,09 (m, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapla G: 5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-ino-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la **Preparación 4b** (369 mg, 1,91 mmol, 1,3 eq.) en dimetilformamida (150 mL) se le añadió hidruro de sodio (147 mg, 3,67 mmol, 2,5 eq.) y la mezcla se agitó durante 2 min. Se añadió una solución del producto de la Etapa F (989 mg, 1,47 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (50 mL) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 5 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (728 mg, 0,88 mmol, 60 %).

LC/MS (C₄₂H₅₂FN₇O₄SiS₂) 830 [M+H]⁺; TR 2,61 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,24 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,08 - 3,99 (m, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,18 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,86 - 2,77 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 2H), -0,12 (s, 9H).

Etapla H: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H, 7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa G (728 mg, 0,88 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (18 mL) se le añadió etilendiamina (176 µL, 2,63 mmol, 3 eq.) y fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 2,64 mL, 2,63 mmol, 3 eq.) y la mezcla se calentó a 60 °C 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 7 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (224 mg, 0,32 mmol, 37 %).

LC/MS (C₃₆H₃₈FN₇O₃S₂) 700 [M+H]⁺; TR 2,05 (LCMS-V-C)

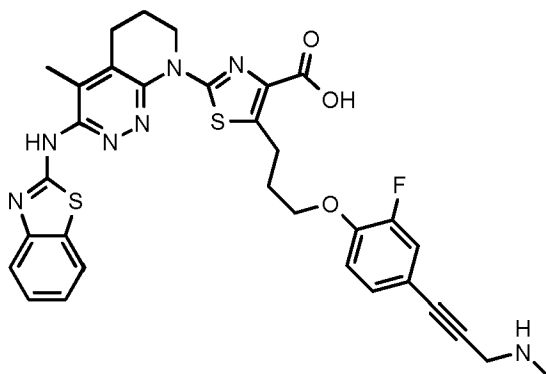
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,67 (s a, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,24 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,86 - 2,77 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla I: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H,9H-piridazino[3,4-b]azepin-9-il)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa H (224 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (15 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (134 mg, 3,2 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con agua, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (202 mg, 0,3 mmol, 94 %), en forma de una sal de litio.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₅FN₇O₃S₂: 672,2227, encontrado 672,225.

Ejemplo 32: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il)-5-(3- {2-

fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il] fenoxi} propil)-1,3- tiazol-4-carboxílico

Etapla A: 5-{3-[4-(3-[[[terc-butoxi]carbonil](metil)amino]prop-1-in-1-il)-2-fluorofenoxi]propil)-2-(4-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la **Preparación 3g** (500 mg, 0,78 mmol, 1 eq.) en tolueno (15 mL) se le añadió el producto de la **Preparación 4c** (327 mg, 1,17 mmol, 1,5 eq.), seguido de trifenilfosfina (307 mg, 1,17 mmol, 1,5 eq.) y azodicarboxilato de diisopropilo (230 µl, 1,17 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una espuma de color blanquecino (715 mg, 0,79 mmol, >100 %).

LC/MS (C₄₅H₅₆FN₇O₆SiS₂) 902 [M+H]⁺; TR 1,46 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dt, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 3H), 5,84 (s, 2H), 4,32 - 4,17 (m, 6H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,72 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 2,93 - 2,75 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,28 (t, 3H), 0,96 - 0,89 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapla B: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa A (1,67 g, 1,85 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (17 mL) se le añadió fluoruro de hidrógeno-piridina (3,22 mL, 37 mmol, 20 eq.) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La reacción se repartió entre diclorometano/isopropanol 3:1 e hidróxido de sodio acuoso 2N, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 7 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,02 g, 1,52 mmol, 82 %).

LC/MS (C₃₄H₃₄FN₇O₃S₂) 672 [M+H]⁺; TR 2,06 (LCMS-V-C)

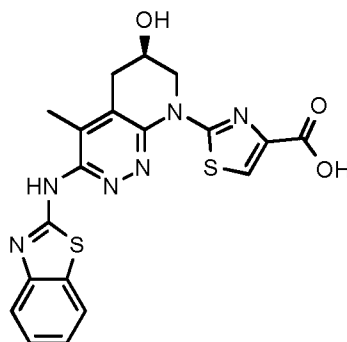
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 3H), 4,32-4,21 (m, 4H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla C: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa B (1,02 g, 1,52 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (50 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (637 mg, 15,2 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a 110 °C durante la noche. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 0,7N al 0 - 70 % en diclorometano proporcionó un sólido que se trituró con acetonitrilo, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (657 mg, 1,02 mmol, 67 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₁FN₇O₃S₂: 644,1914, encontrado 644,1930.

Ejemplo 33: Ácido 2-[(6R)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-hidroxi-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: (4S)-3-[2-(benciloxi)acetil]-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (S)-4-isopropil-2-oxazolidinona (10 g, 77,4 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (200 mL) se le añadió lentamente hidruro de sodio (dispersión al 60 %; 3,72 g, 92,9 mmol, 1,2 eq.) a 0 °C. Después de 1 h, se añadió cloruro de benciloxiacetato (12,8 mL, 81,3 mmol, 1,05 eq.) gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió añadiendo gota a gota cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) a 0 °C, y se extrajo con acetato de etilo (250 mL). El extracto orgánico se lavó sucesivamente con agua (250 mL) y salmuera (2 x 250 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. Los sólidos se suspendieron en heptano (250 mL) y se agitaron enérgicamente durante 1 h, después se filtraron, se lavaron con heptano (2 x 100 mL) y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco (19,9 g, 71,7 mmol, 93 %).

LC/MS (C₁₅H₁₉NO₄) 278 [M+H]⁺; TR 1,19 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 - 7,35 (m, 4H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 4,57 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 4,42 - 4,29 (m, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 0,85 (dd, J = 20,8, 6,9 Hz, 6H).

Etapla B: (4S)-3-[(2R)-2-(benciloxi)hex-4-inoil]-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución del producto de la Etapa A (8,7 g, 31,4 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (350 mL), enfriada a -78 °C, se le añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (1M en tetrahidrofurano; 47,1 mL, 47,1 mmol, 1,5 eq.) gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura. Una solución de 1-yodobut-2-ino (16,9 g, 94,1 mmol, 3 eq.) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió gota a gota y se dejó que la mezcla se calentase a -40 °C y se agitase durante 3 h. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL), se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 25 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (4,17 g, 12,7 mmol, 40 %).

LC/MS (C₁₉H₂₃NO₄) 330 [M+H]⁺; TR 1,31 (LCMS-V-BIPsNeg)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 - 7,34 (m, 4H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 5,13 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 2H), 4,39 - 4,26 (m, 2H), 2,68 - 2,56 (m, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 1,71 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 0,84 (dd, 6H).

Etapla C: (2R)-2-(benciloxi)hex-4-in-1-ol

A una solución enfriada del producto de la Etapa B (4,17 g, 12,7 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (45 mL) se le añadió una solución de borohidruro de sodio (623 mg, 16,5 mmol, 1,3 eq.) en agua (12 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL) y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (2,01 g, 9,84 mmol, 78 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 - 7,31 (m, 4H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 4,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,57 - 3,40 (m, 3H), 2,46 - 2,27 (m, 2H), 1,75 (t, J = 2,6 Hz, 3H).

Etapla D: {[(2R)-2-(benciloxi)hex-4-in-1-il]oxi}(terc-butil)difenilsilano

A una solución enfriada del producto de la Etapa C (2,01 g, 9,84 mmol, 1 eq.) en diclorometano (50 mL) se le añadió imidazol (1,34 g, 19,7 mmol, 2 eq.) y *terc*-butil(cloro)difenilsilano (5,12 mL, 19,7 mmol, 2 eq.) gota a gota y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso 2M y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna

ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 8 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (3,66 g, 8,27 mmol, 84 %).

LC/MS (C₂₉H₃₄O₂Si) ionización débil; TR 1,73 (LCMS-V-B1POsNeg)

- 5 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 - 7,61 (m, 4H), 7,51 - 7,38 (m, 6H), 7,37 - 7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 4,65 - 4,52 (m, 2H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 1,71 (t, J = 2,5 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H).

Etapla E: 4-[(2R)-2-(benciloxi)-3-[(terc-butildifenilsilil)oxi]propil]-3,6-dicloro-5-metilpiridazina

- 10 Una solución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (4,99 g, 33,1 mmol, 4 eq.) y el producto de la Etapa D (3,66 g, 8,27 mmol, 1 eq.) en tolueno (50 mL) se calentó en un matraz sellado a 150 °C durante la noche. La reacción se concentró al vacío y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 15 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color naranja brillante (3,76 g, 6,65 mmol, 80 %).

LC/MS (C₃₁H₃₄Cl₂N₂O₂Si) 566 [M+H]⁺; TR 1,72 (LCMS-V-B1)

- 15 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 - 7,62 (m, 4H), 7,56 - 7,40 (m, 6H), 7,27 - 7,11 (m, 3H), 6,93 - 6,84 (m, 2H), 4,44 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 1H), 3,15 (dd, J = 13,8, 10,0 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 13,8, 3,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

Etapla F: (2R)-2-(benciloxi)-3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propan-1-ol

- 20 A una solución del producto de la Etapa E (3,76 g, 6,65 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (25 mL) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 7,31 mL, 7,31 mmol, 1,1 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó sucesivamente con agua (150 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL) y salmuera (2 x 100 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 80 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color naranja (1,68 g, 5,14 mmol, 77 %).

- 25 **LC/MS** (C₁₅H₁₆Cl₂N₂O₂) 327 [M+H]⁺; TR 1,06 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25 - 7,12 (m, 3H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 4,99 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,51 (m, 3H), 3,08 - 2,91 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).

Etapla G: 2-[(2R)-2-(benciloxi)-3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propil]amino}-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

- 30 A una solución del producto de la Etapa F (1,68 g, 5,14 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (55 mL) se le añadió trifenilfosfina (2,7 g, 10,3 mmol, 2 eq.) y 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,68 g, 6,16 mmol, 1,2 eq.), seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (2,02 mL, 10,3 mmol, 2 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 sucesivamente con agua y salmuera (2 x 50 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. El material se disolvió en diclorometano (30 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (7,87 mL, 103 mmol, 20 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó y neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron (separador de fases de PTFE) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 80 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,94 g, 4,02 mmol, 78 %).

LC/MS (C₂₁H₂₂Cl₂N₄O₃S) 482 [M+H]⁺; TR 1,28 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,24 - 7,06 (m, 3H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 4,54 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 3H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 13,9, 10,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 13,9, 3,2 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

- 45 **Etapla H: 2-[(6R)-6-(benciloxi)-3-cloro-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

- 50 A una solución del producto de la Etapa G (2,09 g, 4,34 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (130 mL) se le añadió carbonato de potasio (1,2 g, 8,68 mmol, 2 eq.) y yoduro de cobre (I) (827 mg, 4,34 mmol, 1 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 RediSep de 130 g) eluyendo con un gradiente de 5-95 % de acetonitrilo en agua proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color pardo pálido (0,7 g, 1,58 mmol, 36 %).

LC/MS ($C_{21}H_{21}ClN_4O_3S$) 446 $[M+H]^+$; TR 1,36 (LCMS-V-B1)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 5H), 4,99 - 4,86 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,39 - 4,23 (m, 3H), 4,07 (dd, J = 13,6, 2,1 Hz, 1H), 3,29 - 3,02 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla I: 2-[(6R)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-(benciloxi)-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A un matraz sellado y secado en horno se le añadió el producto de la Etapa H (700 mg, 1,57 mmol, 1 eq.), 2-aminobenzotiazol (473 mg, 3,15 mmol, 2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (0,82 mL, 4,72 mmol, 3 eq.), JosiPhos Pd G3 (291 mg, 0,31 mmol, 0,2 eq.) y 1,4-dioxano (17,5 mL), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 100 °C durante 3 días. La reacción se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado 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 (70 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (548 mg, 0,98 mmol, 62 %).

LC/MS ($C_{28}H_{26}N_6O_3S_2$) 559 $[M+H]^+$; TR 1,03 (LCMS-V-B2)

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,38 (td, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 6H), 4,96 - 4,85 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,38 - 4,25 (m, 3H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla J: 2-[(6R)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-hidroxi-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución enfriada del producto de la Etapa I (548 mg, 0,98 mmol, 1 eq.) en diclorometano (30 mL) se le añadió triclóruro de boro (1M en diclorometano; 4,9 mL, 4,9 mmol, 5 eq.) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se enfrió a 0-5 °C y se interrumpió con metanol (5 mL). Se añadió metanol (5 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La reacción se concentró al vacío y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 43g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 - 95 % en agua proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (328 mg, 0,7 mmol, 71 %).

LC/MS ($C_{21}H_{20}N_6O_3S_2$) 469 $[M+H]^+$; TR 0,71 (LCMS-V-B2)

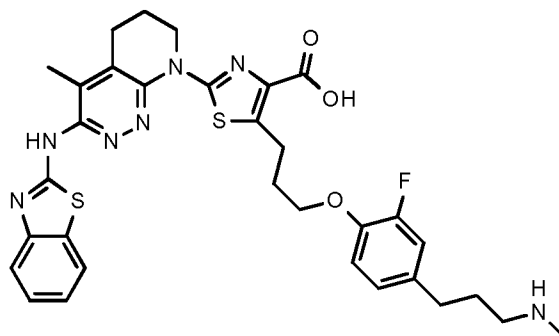
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 12,8, 4,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 4,30 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,19 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 3,08-2,88 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla K: ácido 2-[(6R)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-hidroxi-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa J (60 mg, 0,13 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (10,8 mg, 0,26 mmol, 2 eq.) en agua (2 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 13g RediSep) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al de 5 - 95 % en agua proporcionó un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en metanol, después se cargó en un cartucho PE-AX humedecido con metanol (10 g), lavado sucesivamente con metanol y diclorometano, se eluyó con ácido fórmico al 10 % en diclorometano y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (11,4 mg, 0,03 mmol, 20 %), en forma de una sal de ácido fórmico.

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ calculado para $C_{19}H_{17}N_6O_3S_2$: 441,0804, encontrado 441,0827.

Ejemplo 34: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-{3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)propil]fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 5-{3-[4-(3-(((terc-butoxi)carbonil)(metil)amino)propil)-2-fluorofenoxi]propil}-2-(4-metil-3-((2Z)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden)amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del Ejemplo 32, Etapa A (447 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (11 mL) se le añadió óxido de platino (IV) (22,5 mg, 0,1 mmol, 0,2 eq.) en atmósfera de nitrógeno. El recipiente se evacuó y se llenó de nuevo con nitrógeno (x3) después se evacuó, se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se filtró a través de celite, se eluyó con acetato de etilo y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de iso-heptano a acetato de etilo al 50 % en iso-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (424 mg, 0,47 mmol, 94 %).

LC/MS (C₄₅H₆₀FN₇O₆SiS₂) 906 [M+H]⁺; TR 1,45 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,33 - 4,20 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,27 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,45 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,17 - 1,99 (m, 4H), 1,78 - 1,62 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,24 (s, 9H), -0,11 (s, 9H).

Etapla B: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)propil]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa A (424 mg, 0,47 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (6 mL) se le añadió fluoruro de hidrógeno-piridina (0,81 mL, 9,36 mmol, 20 eq.) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h. La reacción se repartió entre diclorometano e hidróxido de sodio acuoso 2N, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 15 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (147 mg, 0,22 mmol, 47 %).

LC/MS (C₃₄H₃₈FN₇O₃S₂) 676 [M+H]⁺; TR 2,06 (LCMS-V-C)

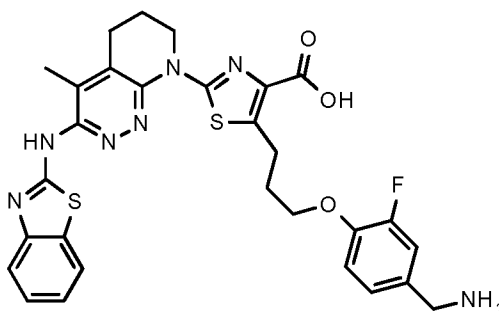
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,18 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 4H), 4,09 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17 - 1,99 (m, 4H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla C: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)propil]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa B (147 mg, 0,22 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (15 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (91,3 mg, 2,18 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 7N al 0 - 25 % en diclorometano proporcionó un sólido que se trituró con acetonitrilo, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (83,8 mg, 0,13 mmol, 60 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₅FN₇O₃S₂: 648,2227, encontrado 648,2246.

Ejemplo 35: Ácido 5-{3-[4-(aminometil)-2-fluorofenoxi]propil}-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 5-[3-(4-ciano-2-fluorofenoxi)propil]-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-{2-[2-(trimetilsilil)etoxi]etil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la **Preparación 3g** (200 mg, 0,31 mmol, 1 eq.) en tolueno (6 mL) se le añadió 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (64,2 mg, 0,47 mmol, 1,5 eq.), seguido de trifenilfosfina (123 mg, 0,47 mmol, 1,5 eq.) y azodicarboxilato de diisopropilo (92,2 µl, 0,47 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 50 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color beige (207 mg, 0,27 mmol, 87 %).

LC/MS (C₃₇H₄₂FN₇O₄SiS₂) 760 [M+H]⁺; TR 3,00 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 - 7,78 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,33 - 4,18 (m, 6H), 3,77 - 3,68 (m, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96-0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapla B: 5-[3-[4-(aminometil)-2-fluorofenoxi]propil]-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-{2-[2-(trimetilsilil)etoxi]etil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Una solución del producto de la Etapa A (336 mg, 0,44 mmol, 1 eq.) en acetato de etilo (60 mL) se hidrogenó usando un H-Cube® Pro (ThalesNano) (110 °C, 8,5 MPa (85 bar)). La mezcla se concentró al vacío y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 8 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (282 mg, 0,37 mmol, 84 %).

LC/MS (C₃₇H₄₆FN₇O₄SiS₂) 764 [M+H]⁺; TR 1,31 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,28 - 7,13 (m, 2H), 7,12 - 7,00 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,33 - 4,20 (m, 4H), 4,09 (td, J = 6,2, 1,9 Hz, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 4H), 2,86 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,19 - 1,97 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 - 0,84 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Etapla C: 5-[3-[4-(aminometil)-2-fluorofenoxi]propil]-2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa B (94 mg, 0,12 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 0,74 mL, 0,74 mmol, 6 eq.) y etilendiamina (49,3 µl, 0,74 mmol, 6 eq.), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h con 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (29 mg, 0,05 mmol, 37 %).

LC/MS (C₃₁H₃₂FN₇O₃S₂) 634 [M+H]⁺; TR 1,96 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,00 (m, 4H), 4,32 - 4,21 (m, 4H), 4,09 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 4H), 2,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 - 1,98 (m, 4H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

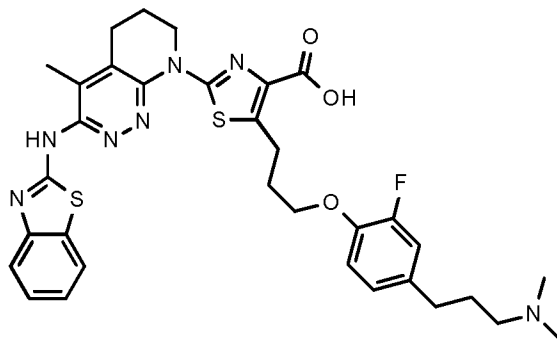
Etapla D: ácido 5-[3-[4-(aminometil)-2-fluorofenoxi]propil]-2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa C (29 mg, 0,05 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (19,2 mg, 0,46 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g)

eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 7N al 0 - 25 % en diclorometano proporcionó un sólido que se trituró con dietil éter, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (3,0 mg, 4,89 μ mol, 28 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₂₉FN₇O₃S₂: 606,1757, encontrado 606,1782.

5 **Ejemplo 36: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico**



Etapas A: 5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-ino-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[(2-trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden)amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la **Preparación 3g** (1 g, 1,56 mmol, 1 eq.) en tolueno (30 mL) se le añadió el producto de la **Preparación 4b** (452 mg, 2,34 mmol, 1,5 eq.), seguido de trifenilfosfina (614 mg, 2,34 mmol, 1,5 eq.) y azodicarboxilato de diisopropilo (461 μ l, 2,34 mmol, 1,5 eq.), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color pardo (1,16 g, 1,42 mmol, 91 %).

LC/MS (C₄₁H₅₀FN₇O₄SiS₂) 816 [M+H]⁺; TR 2,70 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 12,0, 1,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 4,32 - 4,20 (m, 4H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 2,86 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapas B: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa A (262 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió etilendiamina (21,4 μ l, 0,32 mmol, 1 eq.) y fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 0,96 mL, 0,96 mmol, 3 eq.) y la mezcla se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 6 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (114 mg, 0,17 mmol, 52 %).

LC/MS (C₃₅H₃₆FN₇O₃S₂) 686 [M+H]⁺; TR 2,08 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,43 (s a, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 3H), 4,32-4,22 (m, 4H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,28 (dd, J = 8,6, 6,7 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas C: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa B (119 mg, 0,17 mmol, 1 eq.) en acetato de etilo (40 mL) se le añadió óxido de platino (IV) (7,88 mg, 0,03 mmol, 0,2 eq.) en atmósfera de nitrógeno y el recipiente se evacuó y se rellenó de nuevo con nitrógeno (x3), después se evacuó, se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se filtró a través de celite, se eluyó con acetato de etilo y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice

RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (55 mg, 0,08 mmol, 46 %).

LC/MS (C₃₅H₄₀FN₇O₃S₂) 690 [M+H]⁺; TR 2,10 (LCMS-V-C)

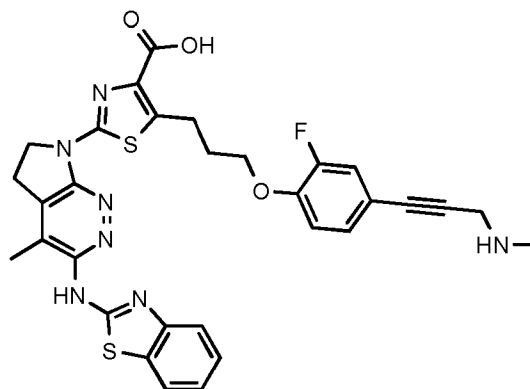
5 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,44 (s a, 1H), 7,88 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 4H), 4,09 (t, 2H), 3,33 - 3,22 (m, 4H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19-2,11 (m, 4H), 2,09 (s, 6H), 2,07 - 2,01 (m, 2H), 1,63 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla D: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-{3-[4-{3-(dimethylamino)propil}-2-fluorofenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico

10 A una solución del producto de la Etapa C (55 mg, 0,08 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (33,5 mg, 0,8 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 7N al 0 - 20 % en diclorometano proporcionó un sólido que se trituró con acetonitrilo, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color
15 amarillo (32,8 mg, 0,05 mmol, 62 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₇FN₇O₃S₂: 662,2383, encontrado 662,2402.

Ejemplo 37: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-5,6-dihidropirrol[2,3-c]piridazin-7-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1- inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



20 **Etapla A:** 2-[terc-butoxicarbonil-[2-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)etil]amino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** partiendo de 5,18 g de la **Preparación 1a** (Etapa D) (9,6 mmol, 1,0 eq.) como el carbamato adecuado y 2,0 g de la **Preparación 2c** (9,6 mmol, 1,0 eq.) como el alcohol adecuado, se obtuvieron 5,6 g del producto deseado (rendimiento del 80 %).

25 **Etapla B:** 2-[2-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)etilamino]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando **Desprotección con Procedimiento general de HFIP** partiendo de 5,65 g del producto de la Etapa A como el carbamato adecuado, se obtuvieron 2,9 g del producto deseado (60 %).

30 **RMN de ¹H** (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,76 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,45 (dm, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,99 (m, 2H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 163,1, 134,2, 125, 117,7, 82,4, 67,9, 51,8, 41,6, 30,4, 30,4, 23,2, 16,8; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₁Cl₂FIN₄O₃S: 624,9734, encontrado 624,9740.

Etapla C: 2-(3-cloro-4-metil-5,6-dihidropirrol[2,3-c]piridazin-7-il)-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

35 Una suspensión de 3,0 g del producto de la Etapa B (4,79 mmol, 1 eq.) y 1,85 g de carbonato de cesio (9,59 mmol, 2 eq.) se agitó a 80 °C durante 3 h en 25 mL de 1,4-dioxano seco, mientras se observaba una conversión total. La mezcla de reacción se evaporó directamente a *Celite* y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM-MeOH como eluyentes para obtener 2,64 g del producto deseado (rendimiento del 93 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,6 (dd 1H), 7,46 (dm, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,79 (s, 3H),

3,3 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 134,2, 125,0, 117,7, 68,1, 52,2, 49,8, 30,7, 24,6, 23,5, 16,0; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 588,9967, encontrado 588,9959.

5 **Etapla D: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-(3-cloro-4-metil-5,6-dihidropirrol-2,3-c)piridazin-7-il]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Un matraz de fondo redondo secado en horno de 100 mL, de una sola boca, se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE y un condensador de reflujo. Se cargó con 2,6 g del producto de la *Etapla C* (4,48 mmol, 1 eq.), 1,51 g de *N-metil-N-prop-2-inil-carbamato de terc-butilo* (8,96 mmol, 2 eq.) y 4 mL de DIPEA, después se añadieron 16 mL de THF seco y el sistema se aclaró abundantemente con argón. Después de 5 minutos de agitación en atmósfera inerte se añadieron 42 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,224 mmol, 0,05 eq.) y 79 mg (0,224 mmol, 0,05 eq.). Después, la mezcla resultante se calentó hasta 60 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 horas para alcanzar la conversión completa. se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando Heptano-EtOAc como eluyentes para proporcionar 1,88 g del producto deseado (rendimiento del 67 %).

15 **Etapla E: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-5,6-dihidropirrol-2,3-c]piridazin-7-il]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo**

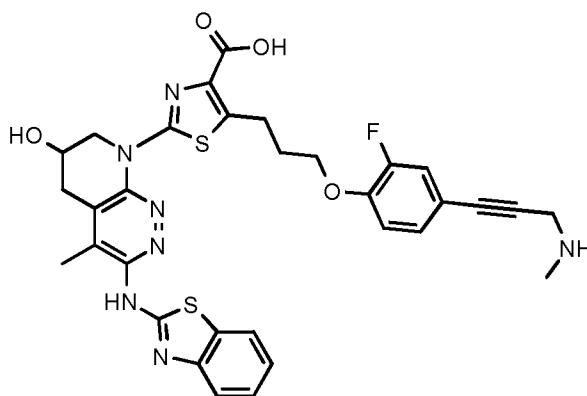
Un vial de 4 mL secado en horno y equipado con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE se cargó con 80 mg del producto de la *Etapla D* (0,127 mmol, 1,0 eq.), 28 mg de *1,3-benzotiazol-2-amina* (0,19 mmol, 1,5 eq.) y 113 μL de DIPEA (0,635 mmol, 5 equiv.) suspendidos en 0,5 mL de *1,4-dioxano* seco. La mezcla resultante se aclaró abundantemente con nitrógeno y después se añadieron 11 mg de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,012 mmol, 0,1 eq.) y 14 mg de XantPhos (0,024 mmol, 0,2 eq.). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 h, cuando la reacción alcanzó la conversión completa. La mezcla de reacción se evaporó directamente a *Celite* y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano-EtOAc como eluyentes para proporcionar 65 mg del producto deseado (rendimiento del 68 %).

25 **Etapla F: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-5,6-dihidropirrol-2,3-c]piridazin-7-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico**

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapla E* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 630,1752, encontrado 630,1755.

30 **Ejemplo 38: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-6-hidroxi-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c] piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico (enantiopuro, a partir del Enantiómero 2 de la Preparación 2b, Etapa A)**



35 **Etapla A: 2-[terc-butoxicarbonil-[2-[terc-butyl(difenil)silil]oxi-3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propil]amino]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo (enantiopuro, a partir del Enantiómero 2 de la Preparación 2b, Etapa A)**

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** partiendo de 1,91 g de la **Preparación 1b** (3,4 mmol, 1,0 eq.) como el carbamato adecuado y 1,6 g de la **Preparación 2b** (3,4 mmol, 1,0 eq.) como el alcohol adecuado, se obtuvieron 2,2 g del producto deseado (rendimiento del 63 %).

40 **RMN de ^1H** (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,54-7,26 (m, 10H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,34/3,84 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,96/2,89 (m, 2H), 2,86 (s a, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,03 (s a, 3H), 1,4 (s, 18H), 1,22 (m, 2H), 0,81 (s, 9H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,0, 119,2, 115,4, 68,8, 67,9,

52,0, 51,1, 36,1, 33,9, 30,4, 28,0, 26,9, 22,9, 22,7, 19,1, 16,8; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₅₂H₆₃Cl₂FN₅O₈SSi: 1034,3522, encontrado 1034,3519.

Etapas B: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]-2-[[2-[terc-butil(difenil)silil]oxi-3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propil]amino]tiazol-4-carboxilato de metilo (enantiopuro, a partir del Enantiómero 2 de la Preparación 2b, Etapa A)

Usando **Desprotección con Procedimiento general de HFIPA** partiendo del producto de la Etapa A como el carbamato adecuado, se obtuvieron 1,6 g del producto deseado (rendimiento del 81 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,76 (t, 1H), 7,56-7,26 (m, 10H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,23 (a., 2H), 4,06 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,38/3,25 (m+m, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,86 (a., 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (quint., 2H), 1,41 (s, 9H), 0,85 (s, 9H); RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 162,9, 157,4, 157,3, 154,9, 151,5, 140,6, 139,8, 129,1, 119,3, 115,3, 69,9, 67,9, 51,7, 50,1, 38,5, 36,2, 33,8, 30,5, 28,5, 27,1, 23,2, 17,0; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₇H₅₅Cl₂FN₅O₆SSi: 934,2997, encontrado 934,2994.

Etapas C: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]-2-[6-[terc-butil(difenil)silil]oxi-3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo (enantiopuro, a partir del Enantiómero 2 de la Preparación 2b, Etapa A)

Un vial de 40 mL secado en horno y equipado con una barra de agitación magnética *recubierta con PTFE* se cargó con 1,50 g del producto de la Etapa B (1,6 mmol, 1,0 equiv.) disuelto en 8 mL de 1,4-dioxano, después se añadieron 620 mg de carbonato de cesio (3,2 mmol, 2,0 equiv.) y 560 µl de DIPEA (410 mg, 3,2 mmol, 2,0 equiv.), y después se colocó en atmósfera inerte. Después de añadir 110 mg de Pd(AtaPhos)₂Cl₂ (0,16 mmol, 0,10 eq.), la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó a esa temperatura durante 30 min, cuando la reacción alcanzó la conversión completa. Se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 550 mg del producto deseado (rendimiento del 38 %).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-e/e) δ ppm 7,47 (dm, 4H), 7,47/7,43 (tm+tm, 2H), 7,38/7,33 (tm+tm, 4H), 7,3 (dm, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 4,72/3,86 (m+m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,95/2,87 (m+m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,8 (s, 9H); RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 163,0, 156,0, 151,9, 151,6, 151,5, 151,4, 147,5, 142,2, 137,0, 135,6/135,5, 135,0, 133,2/133,1, 130,6/130,5, 129,1, 128,4/128,3, 126,8, 119,4, 115,4, 114,8, 85,3, 82,5, 79,8, 68,3, 63,1, 52,0, 51,8, 38,5, 33,8, 32,6, 30,7, 28,5, 26,8, 23,1, 19,1, 15,5; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₇H₅₄ClFN₅O₆SSi: 898,3231, encontrado 898,3238.

Etapas D: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-6-[terc-butil(difenil)silil]oxi-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo (enantiopuro, a partir del Enantiómero 2 de la Preparación 2b, Etapa A)

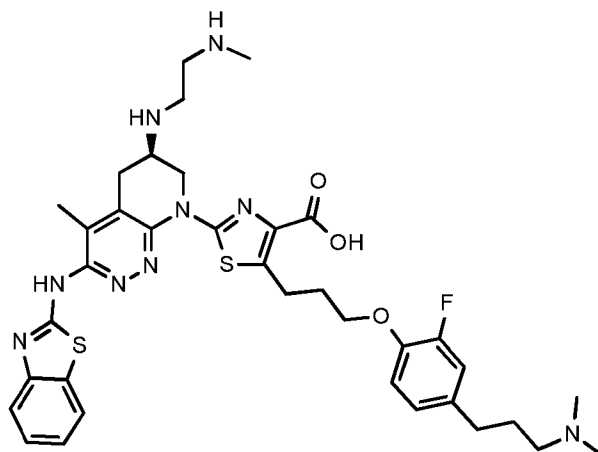
Un vial de 4 mL secado en horno y equipado con una barra de agitación magnética *recubierta con PTFE* se cargó con 179 mg del producto de la Etapa C (0,2 mmol, 1,0 eq.), 60 mg de 1,3-benzotiazol-2-amina (0,4 mmol, 2,0 eq.) y 104 µl de DIPEA (0,6 mmol, 3 equiv.) disueltos en 1 mL de DMF seca. La mezcla resultante se aclaró abundantemente con nitrógeno y después se añadieron 18 mg de Pd₂(dba)₃ (0,02 mmol, 0,1 eq.) y 23 mg de XantPhos (0,04 mmol, 0,2 eq.). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 140 °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 después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para proporcionar 50 mg del producto deseado (rendimiento del 24 %).

Etapas E: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-6-hidroxi-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-amil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico (enantiopuro, a partir del Enantiómero 2 de la Preparación 2b, Etapa A)

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** partiendo del producto de la Etapa D como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₁FN₇O₄S₂: 660,1857, encontrado 660,1847.

Ejemplo 39: Ácido 2-[(6R)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6-[[2-(metilamino)etil]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-[4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: (4R)-4-(2-hidroxietyl)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo

A una solución de *N*[(2R)-1,4-dihidroxibutan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (10,5 g, 51,2 mmol, 1 eq.) en diclorometano (110 mL) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (12,5 mL, 102 mmol, 2 eq.) y monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico (0,51 mL, 5,12 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió con hidróxido de sodio acuoso 0,2N (50 mL) y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 220 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 60 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (5,13 g, 20,9 mmol, 41 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 3,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 12H).

Etapla B: (4R)-2,2-dimetil-4-(2-oxoetil)-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo

Una solución del producto de la Etapa A (5,13 g, 20,9 mmol, 1 eq.) en diclorometano (100 mL) se enfrió a 0 °C. Se añadió *per*yodinanato de Dess-Martin (9,31 g, 22 mmol, 1,05 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 220 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (3,23 g, 13,3 mmol, 64 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,65 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,22 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,09 - 3,98 (m, 1H), 3,71 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,76 - 2,61 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 12H).

Etapla C: (4R)-4-(3,3-dibromoprop-2-en-1-il)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidine-3-carboxilato de terc-butilo

A una solución de tetrabromometano (4,04 mL, 39,8 mmol, 3 eq.) en diclorometano (65 mL) se le añadió una solución de trifenilfosfina (20,9 g, 79,7 mmol, 6 eq.) en diclorometano (100 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. A una solución del producto de la Etapa B (3,23 g, 13,3 mmol, 1 eq.) en diclorometano (60 mL) se le añadió trietilamina (16,6 mL, 120 mmol, 9 eq.) y la mezcla se enfrió a 0 °C. La primera solución se añadió en porciones y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietil éter enfriado, los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con dietil éter. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 15 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,77 g, 4,43 mmol, 33 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,61 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,08 - 3,87 (m, 2H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 2,45 - 2,28 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,41 (d, 12H).

Etapla D: (4R)-4-(but-2-in-1-il)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidine-3-carboxilato de terc-butilo

A una solución del producto de la Etapa C (1,77 g, 4,43 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (40 mL), enfriada a -78 °C, se le añadió *n*-butil-litio (2,5M en hexanos; 5,32 mL, 13,3 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió yodometano (1,38 mL, 22,2 mmol, 5 eq.) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 15 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,04 g, 4,11 mmol, 93 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 2,46 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,37 - 2,20 (m, 1H), 1,75 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (dd, J = 8,2, 3,8 Hz, 12H).

Etapla E: N-[(2R)-1-hidroxihex-4-in-2-il]carbamato de terc-butilo

A una solución del producto de la Etapa D (1,04 g, 4,11 mmol, 1 eq.) en metanol (30 mL) se le añadió monohidrato del ácido *p*-toluenosulfónico (0,08 mL, 0,82 mmol, 0,2 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 60 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (724 mg, 3,39 mmol, 83 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 1H), 3,39 - 3,26 (m, 2H), 2,38 - 2,09 (m, 2H), 1,73 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H).

Etapla F: N-[(2R)-1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]hex-4-in-2-il]carbamato de terc-butilo

A una solución del producto de la Etapa E (724 mg, 3,39 mmol, 1 eq.) en diclorometano (30 mL) se le añadió imidazol (0,45 mL, 6,79 mmol, 2 eq.) y la mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió *terc*-butil(cloro)difenilsilano (0,93 mL, 3,56 mmol, 1,05 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso saturado, y la fase orgánica se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 8 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,67 g, 3,7 mmol, 109 %).

LC/MS ($\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$) 352 [M-Boc] $^+$; TR 1,28 (LCMS-V-B2)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 - 7,59 (m, 4H), 7,52 - 7,35 (m, 6H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 2,46 - 2,14 (m, 2H), 1,70 (t, J = 2,5 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,37 - 1,29 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

Etapla G: [(2R)-2-aminohex-4-in-1-il]oxi[(terc-butil)difenilsilano]

A una solución del producto de la Etapa F (1,67 g, 3,7 mmol, 1 eq.) en diclorometano (35 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió ácido trifluoroacético (8,07 mL, 105 mmol, 28,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se repartió entre diclorometano e hidróxido de sodio acuoso 1N (120 mL), y la fase orgánica se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 70 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (997 mg, 2,84 mmol, 77 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68 - 7,61 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 3,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,38 - 2,14 (m, 2H), 1,73 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 1,62 - 1,44 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).

Etapla H: N-(2-[(2R)-1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]hex-4-in-2-il]amino)etil)-N-metilcarbamato de bencilo

A una solución del producto de la Etapa G (997 mg, 2,84 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (24 mL) se le añadió una solución de *N*-metil-*N*-(2-oxoetil)carbamato de bencilo (647 mg, 3,12 mmol, 1,1 eq.) en tetrahidrofurano (11,9 mL) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,8 g, 8,51 mmol, 3 eq.) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio acuoso 1N, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,46 g, 2,69 mmol, 95 %).

LC/MS ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$) 543 [M+H] $^+$; TR 2,34 (LCMS-V-C)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 7,52 - 7,39 (m, 6H), 7,37 - 7,24 (m, 5H), 5,03 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 3,64 - 3,52 (m, 2H), 3,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 14,2 Hz, 3H), 2,74 - 2,60 (m, 2H), 2,35 - 2,23 (m, 2H), 1,68 (t, 3H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 0,99 (s, 9H).

Etapla I: N-(2-[(benciloxi)carbonil](metil)amino)etil)-N-[(2R)-1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]hex-4-ino-2-il]carbamato de bencilo

A una solución del producto de la Etapa H (1,46 g, 2,69 mmol, 1 eq.) en acetato de etilo (30 mL) se le añadió una solución de bicarbonato de sodio (497 mg, 5,92 mmol, 2,2 eq.) en agua (8,5 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió cloroformiato de bencilo (0,46 mL, 3,23 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (1,75

g, 2,59 mmol, 96 %).

LC/MS (C₄₁H₄₈N₂O₅Si) 677 [M+H]⁺; TR 1,32 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 - 7,50 (m, 4H), 7,49 - 7,22 (m, 16H), 5,16 - 4,90 (m, 4H), 4,19 - 4,07 (m, 1H), 3,79 - 3,51 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 2,92 - 2,71 (m, 3H), 2,45 - 2,17 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 0,95 (d, J = 4,4 Hz, 9H).

Etapla J: *N*-(2-[[*(benciloxi)carbonil*](*metil*)*amino*]*etil*)-*N*-[(2*R*)-1-[(*terc*butildifenilsil)oxi]-3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propan-2-il]carbamato de bencilo

A una solución del producto de la Etapa I (1,75 g, 2,59 mmol, 1 eq.) en tolueno (35 mL) se le añadió 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (1,56 g, 10,3 mmol, 4 eq.) y la mezcla se calentó a 150 °C en un matraz sellado durante 3 días. La reacción se concentró al vacío y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 40 % en *iso*-heptano proporcionó el producto en bruto deseado en forma de una goma de color roja (1,2 g, 1,5 mmol, 58 %) que se usó directamente en la etapa posterior sin purificación adicional.

LC/MS (C₄₃H₄₈N₄O₅SiCl₂) 799 [M+H]⁺; TR 1,32 (LCMS-V-B2)

Etapla K: *N*-(2-[[*(benciloxi)carbonil*](*metil*)*amino*]*etil*)-*N*-[(2*R*)-1-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)-3-hidroxipropan-2-il]carbamato de bencilo

A una solución del producto de la Etapa J (1,2 g, 1,5 mmol, 1 eq.) en metanol (55 mL) se le añadió cloruro de acetilo (0,54 mL, 7,5 mmol, 5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se concentró al vacío, después se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto en bruto deseado en forma de una goma de color naranja (846 mg, 1,51 mmol, 100 %) que se usó directamente en la etapa posterior sin purificación adicional.

LC/MS (C₂₇H₃OC₁₂N₄O₅) 561 [M+H]⁺; TR 0,80 (LCMS-V-B2)

Etapla L: 2-[[*(terc*-butoxi)carbonil]amino]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la **Preparación 4d** (652 mg, 3,31 mmol, 1,2 eq.) en dimetilformamida (15 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 %; 264 mg, 6,61 mmol, 2,4 eq.) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una solución del producto de la **Preparación 1d** (1,17 g, 2,75 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 16 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma transparente (431 mg, 0,87 mmol, 32 %).

LC/MS (C₂₄H₃₄FN₃O₅S) 496 [M+H]⁺; TR 1,81 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,64 (s a, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 4,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 2H), 2,18 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapla M: 2-[[*(2R)*-2-[[*(benciloxi)carbonil*](2-[[*(benciloxi)carbonil*](*metil*)*amino*]*etil*)*amino*]-3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propil]][(terc-butoxi)c(irbonil)amino]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la Etapa K (422 mg, 0,75 mmol, 1 eq.) en tolueno (25 mL) se le añadió el producto de la Etapa L (431 mg, 0,87 mmol, 1,16 eq.), seguido de trifenilfosfina (394 mg, 1,5 mmol, 2 eq.) y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (346 mg, 1,5 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color naranja (517 mg, 0,5 mmol, 66 %).

LC/MS (C₅₁H₆₂Cl₂FN₇O₉S) 1040 [M+H]⁺; TR 2,48 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 (s, 27H), 7,24 (s, 2H), 7,11 - 6,95 (m, 8H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 5,76 (s, 3H), 5,22 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,97 (s, 4H), 4,78 (s, 1H), 4,50 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 7H), 3,69 (s, 6H), 2,94 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,20 (s, 7H), 2,13 (s, 17H), 2,09 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,96 (s, 5H), 1,64 (d, J = 8,1 Hz, 8H), 1,50 (s, 5H), 1,43 (d, J = 10,5 Hz, 6H).

Etapla N: 2-[[[(2R)-2-[[[(benciloxi)carbonil](2-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]etil)amino]-3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propil]amino]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la Etapa M (517 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) en diclorometano (10 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (4 mL, 52,2 mmol, 105 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se enfrió a 0 °C y se interrumpió con hidróxido de sodio acuoso 1N (60 mL), y la fase orgánica se lavó con salmuera, se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 1N al 0 - 8 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color naranja (461 mg, 0,49 mmol, 99 %).

LC/MS (C₄₆H₅₄Cl₂FN₇O₇S) 939 [M+H]⁺; TR 2,16 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,48 - 7,18 (m, 10H), 7,11 - 6,88 (m, 3H), 5,12 - 4,82 (m, 4H), 4,06 - 3,90 (m, 2H), 3,76 - 3,58 (m, 4H), 3,53 - 3,36 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 4H), 3,01 - 2,81 (m, 3H), 2,79 - 2,69 (m, 2H), 2,36 - 2,24 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,00 - 1,93 (m, 3H), 1,64 (p, J = 7,3 Hz, 2H).

Etapla O: 2-[(6R)-6-[[[(benciloxi)carbonil](2-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]etil)amino]-3-cloro-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la Etapa N (461 mg, 0,49 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió carbonato de cesio (320 mg, 0,98 mmol, 2 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (171 µL, 0,98 mmol, 2 eq.). La mezcla se roció con nitrógeno (10 min) después se añadió bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio(II) (34,8 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h con 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 12 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color naranja (285 mg, 0,32 mmol, 64 %).

LC/MS (C₄₆H₅₃ClFN₇O₇S) 902 [M+H]⁺; TR 2,32 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 - 7,21 (m, 9H), 7,15 - 7,00 (m, 4H), 5,21 - 4,91 (m, 4H), 4,84 - 4,63 (m, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,05 - 3,91 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,56 - 3,43 (m, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 3,01 - 2,75 (m, 4H), 2,28 (s, 2H), 2,18 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 2,11 (s, 6H), 1,64 (p, J = 7,4 Hz, 2H).

Etapla P: 2-[(6R)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-[[[(benciloxi)carbonil](2-[[[(benciloxi)carbonil](metil)amino]etil)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la Etapa O (117 mg, 0,13 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió 2-aminobenzotiazol (39 mg, 0,26 mmol, 2 eq.), N,N-diisopropiletilamina (67,9 µL, 0,39 mmol, 3 eq.) y Josiphos Pd G3 (24 mg, 0,03 mmol, 0,2 eq.), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min), después se calentó a 140 °C durante 3 h con 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada en fase inversa (CombiFlash Rf, columna RediSep de 13 g C18) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 5 - 95 % en agua proporcionó el producto en bruto deseado en forma de una goma de color amarillo (23 mg, 0,02 mmol, 17 %) que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

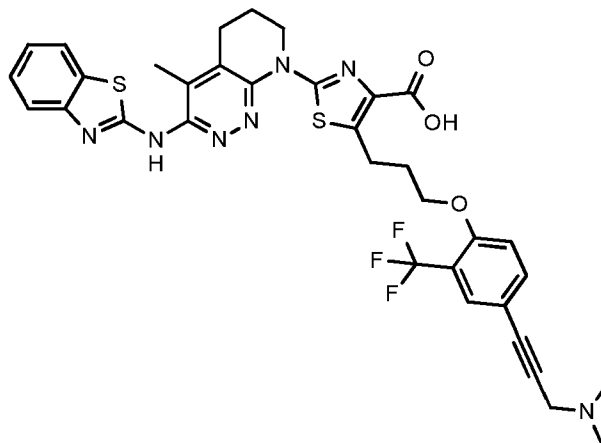
LC/MS (C₅₃H₅₈FN₉O₇S₂) 1017 [M+H]⁺; TR 2,43 (LCMS-V-C)

Etapla O: ácido 2-[(6R)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6-[[2-(metilamino)etil]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa P (23 mg, 0,02 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se concentró al vacío y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 7N al 0 - 30 % en diclorometano proporcionó un sólido que se trituró con dietil éter, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el sólido deseado en forma de un sólido de color amarillo (9,5 mg, 0,01 mmol, 57 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₄₅FN₉O₃S₂: 734,3071, encontrado 734,3096.

Ejemplo 40: Ácido 2-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-(trifluorometil)fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 5-{3-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi]propil}-2-(4-metil-3-[[2-(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,09 mL, 0,47 mmol, 1,5 eq.) gota a gota a una solución del producto de la **Preparación 3g** (200 mg, 0,31 mmol, 1 eq.), 4-bromo-2-(trifluorometil)fenol (100 mg, 0,41 mmol, 1,33 eq.) y trifenilfosfina (123 mg, 0,47 mmol, 1,5 eq.) en tolueno (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice 20 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 25 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (265 mg, 0,26 mmol, 84 %).

LC/MS (C₃₇H₄₂BrF₃N₆O₄SiS₂) 863 [M+H]⁺; TR 1,91 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,50 - 4,30 (m, 4H), 4,12 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 - 2,22 (m, 2H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,01 - 0,90 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).

Etapla B: 5-(3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-(trifluorometil)fenoxi]propil)-2-(4-metil-3-[[2-(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa A (265 mg, 0,26 mmol, 1 eq.) en 2-metiltetrahidrofurano (10 mL) se le añadió yoduro de cobre(I) (9,93 mg, 0,05 mmol, 0,2 eq.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (30,1 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.) y dimetil(prop-2-in-1-il)amina (0,1 mL, 0,93 mmol, 3,5 eq.). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 mL, 0,78 mmol, 3 eq.) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 96 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (20 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo oscuro (170 mg, 0,2 mmol, 75 %).

LC/MS (C₄₂H₅₀F₃N₇O₄SiS₂) 866 [M+H]⁺; TR 1,57 (LCMS-V-B1)

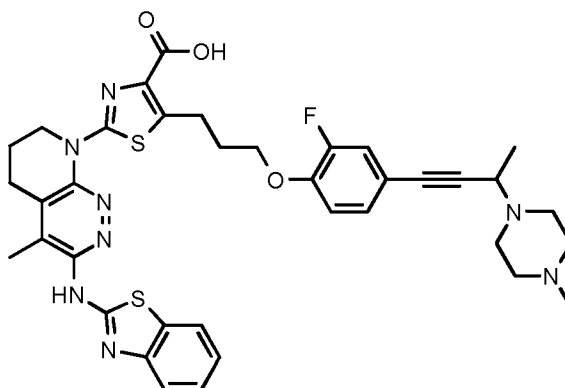
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,59 (dt, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,49-4,32 (m, 4H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,35 (dd, *J* = 8,5, 6,6 Hz, 2H), 2,87 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,31 - 2,25 (m, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,99 - 0,90 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Etapla C: ácido 2-{3-[[1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-(trifluorometil)fenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa B (160 mg, 0,18 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (4,5 mL) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,47 mmol, 35 eq.) y la mezcla se agitó durante 36 h. La reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó sucesivamente con amoníaco acuoso 1M (20 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. A una suspensión del material en bruto en una mezcla de agua (1,5 mL) y tetrahidrofurano (1,5 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (23,3 mg, 0,55 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la suspensión se neutralizó con ácido acético. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (10 mL) y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (75 mg, 0,11 mmol, 57 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₃F₃N₇O₃S₂: 708,2038, encontrado 708,2058

Ejemplo 41: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il] -5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1- inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Un vial de 24 mL secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con PTFE y se cargó con 250 mg de 1-metilpiperazina (2,5 mmol, 5,0 eq.) disuelta en 2,5 mL de THF seco. Después se añadieron 133 mg de 3-bromobut-1-ino (1,0 mmol, 2,0 equiv.) gota a gota mediante jeringa durante un período de 5 minutos, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 min. A la mezcla resultante se le añadieron 301 mg de la **Preparación 3a** (0,50 mmol, 1,0 equiv.), 18,15 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,025 mmol, 0,05 eq.) y 4,76 de CuI (0,025 mmol, 0,05 eq.), después se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 h a esa temperatura. La reacción alcanzó la conversión completa. se añadió Celite a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH (NH₃ al 1,2 %) como eluyentes para proporcionar 300 mg (rendimiento del 95 %) del producto deseado.

Etapa B: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General II de Buchwald** partiendo de 300 mg del producto de la *Etapa A* (0,47 mmol, 1,0 eq.) y 140 mg de 1,3-benzotiazol-2-amina (0,94 mmol, 2,0 eq.), se obtuvieron 150 mg (42 %) mg del producto deseado.

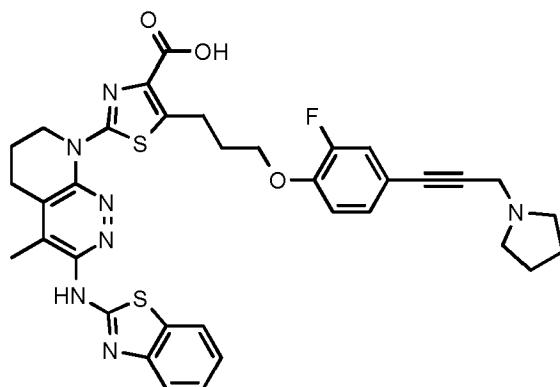
Etapa C: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa B* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,87 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,65 (c, 1H), 3,27 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,62-2,21 (m a, 8H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (cn, 2H), 2,04 (cn, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (d, 3H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 164,3, 155,4, 151,5, 151,4, 148,6, 147,2, 145,1, 140,2, 136,3, 130,2, 129,0, 129,0, 127,6, 126,5, 122,5, 122,3, 119,2, 116,4, 115,5, 115,4, 88,4, 84,1, 68,5, 51,7, 46,3, 46,1, 31, 23,9, 23,0, 20,3, 19,6, 12,9;

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₄₀FN₈O₃S₂: 727,2649, encontrado 727,2630

Ejemplo 42: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi] propil]tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

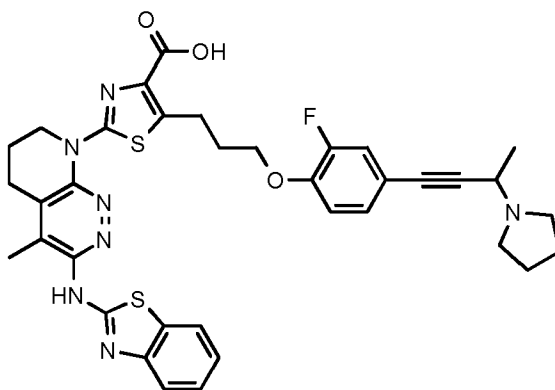
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 258 mg de la **Preparación 3d** (0,40 mmol, 1 eq.) como el alcohol propargílico adecuado y pirrolidina (20 eq, 670 mg), se obtuvieron 120 mg del producto deseado (43 %).

Etapa B: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,52 (t, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (cn, 2H), 2,04 (cn, 2H), 1,69 (t, 4H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 151,5, 151,4, 148,6, 147,3, 145,1, 140,1, 136,7, 130,2, 129,0, 129,0, 127,5, 126,5, 122,5, 122,3, 119,2, 116,5, 115,5, 115,4, 85,9, 83,3, 68,6, 52,3, 46,3, 43,3, 31,1, 23,8, 23,8, 23,0, 20,4, 12,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 684,2221, encontrado 684,2209.

Ejemplo 43: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilbut-1-inil)fenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilbut-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de etilo

Un vial de 24 mL secado en horno se equipó con una barra de agitación magnética recubierta con *PTFE* y se cargó con 177 mg de pirrolidina (2,500 mmol, 5,0 eq.) disuelta en 2,5 mL de THF seco. Después se añadieron 133 mg de 3-bromobut-1-ino (1,0 mmol, 2,0 equiv.) gota a gota mediante jeringa durante un período de 5 minutos, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 min. A la mezcla resultante se le añadieron 301 mg de la **Preparación 3a** (0,50 mmol, 1,0 equiv.), 18,15 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,025 mmol, 0,05 eq.) y 4,76 de CuI (0,025 mmol, 0,05 eq.), después se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 h a esa temperatura. La reacción alcanzó la conversión completa. se añadió *Celite* a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. Después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2 %) como eluyentes para proporcionar 220 mg (rendimiento del 73 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,41 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,51 (a., 1H), 4,26 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,5-2,97 (a., 4H), 3,25 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (quint., 2H), 2,04 (m, 2H), 1,89 (a., 4H), 1,51 (d a., 3H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,1, 129,4, 119,6, 115,4, 68,3, 52,4/50,2, 52,0, 51,7, 46,3, 30,7, 24,2, 23,6, 23,0, 19,7, 19,3, 15,7.

5 **Etapla B:** 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilbut-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

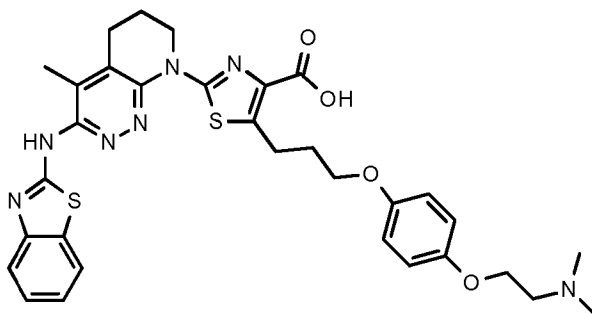
Usando el **Procedimiento General II de Buchwald** partiendo de 220 mg del producto de la *Etapla A* (0,47 mmol, 1,0 eq.) y 100 mg de 1,3-benzotiazol-2-amina (0,668 mmol, 2,0 eq.), se obtuvieron 150 mg (rendimiento del 63 %) mg del producto deseado.

10 **Etapla C:** ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilbut-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapla B* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 698,2377, encontrado 698,2368.

15 **Ejemplo 44:** Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 5-(3-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenoxi]propil)-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

20 A una solución del producto de la **Preparación 3g** (100 mg, 0,16 mmol, 1 eq.) y el producto de la **Preparación 4e** (56,6 mg, 0,31 mmol, 2 eq.) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió trifenilfosfina (81,9 mg, 0,31 mmol, 2 eq.) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (71,9 mg, 0,31 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 8 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 11 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color pardo (35 mg, 0,04 mmol, 28 %).

LC/MS ($\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_5\text{SiS}_2$) 804 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 2,72 (LCMS-V-C)

30 **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (dt, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 4H), 5,85 (s, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 4H), 4,03 - 3,89 (m, 4H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,54 (dt, J = 11,9, 5,9 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,14 - 2,00 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 - 0,86 (m, 2H), - 0,11 (s, 9H).

Etapla B: 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

35 A una solución del producto de la *Etapla A* (35 mg, 0,04 mmol, 1 eq.) en diclorometano (2,7 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió ácido trifluoroacético (0,3 mL, 3,92 mmol, 90 eq.) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se enfrió a 0 °C y se neutralizó con amoníaco acuoso, después la fase orgánica se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (21 mg, 0,03 mmol, 72 %).

LC/MS ($\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$) 674 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR 2,12 (LCMS-V-C)

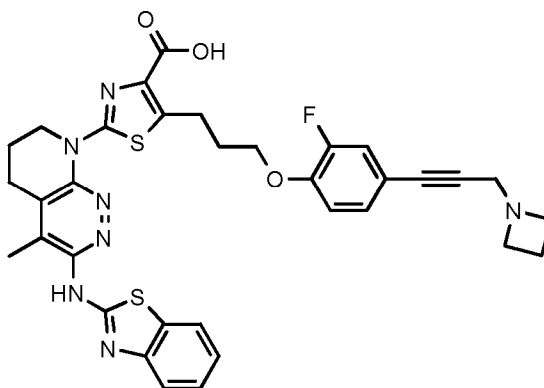
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,48 (s a, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,1, 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 4H), 5,77 (s, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 4H), 4,02 - 3,90 (m, 4H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,13-2,01 (m, 4H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

5 **Etapla C: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una solución del producto de la Etapa B (21 mg, 0,03 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (13,1 mg, 0,31 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSepTM de 4 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 7N al 0 - 20 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (14,6 mg, 0,02 mmol, 73 %).

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$: 646,2270, encontrado 646,2292

15 **Ejemplo 45: Ácido 5-(3-{4-[3-(azetidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico**



Etapla A: 5-[3-[4-[3-(azetidin-1-il)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

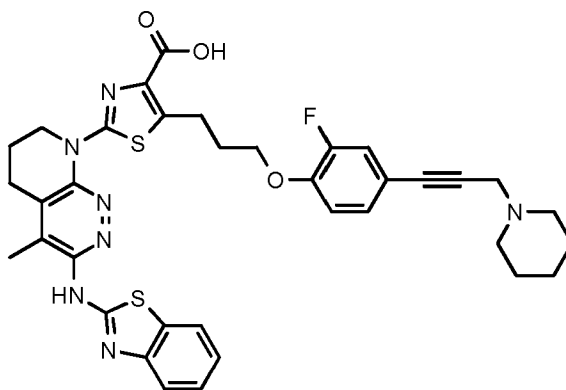
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 258 mg de la **Preparación 3d** (0,40 mmol, 1 eq.) como el alcohol propargílico adecuado y azetidina (456,8 mg, 20 eq.), se obtuvieron 36 mg del producto deseado (36 %).

Etapla B: ácido 5-(3-{4-[3-(azetidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-2-{3-[(1,3- benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapla A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 670,2064, encontrado 670,2065.

Ejemplo 46: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-(1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

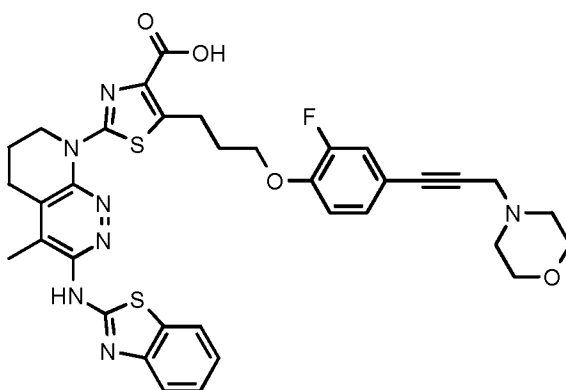
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 100 mg de la **Preparación 3d** (0,155 mmol, 1 eq.) como el alcohol propargílico adecuado y piperidina (264,2 mg, 20 eq.), se obtuvieron 55 mg del producto deseado (50 %).

Etapla B: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-(1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto en la *Etapla A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₇FN₇O₃S₂: 698,2377, encontrado 698,2373.

Ejemplo 47: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-(1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-(1-morfolinoprop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

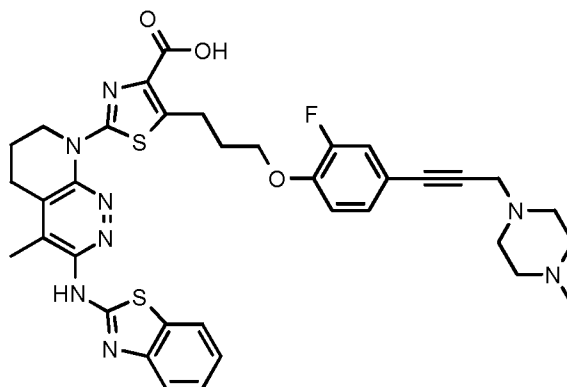
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 100 mg de la **Preparación 3d** (0,155 mmol, 1 eq.) como el alcohol propargílico adecuado y morfolina (270,3 mg, 20 eq.), se obtuvieron 191 mg del producto deseado (86 %).

Etapla B: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-(1-morfolinoprop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapla A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₅FN₇O₄S₂: 700,2170, encontrado 700,2163.

Ejemplo 48: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

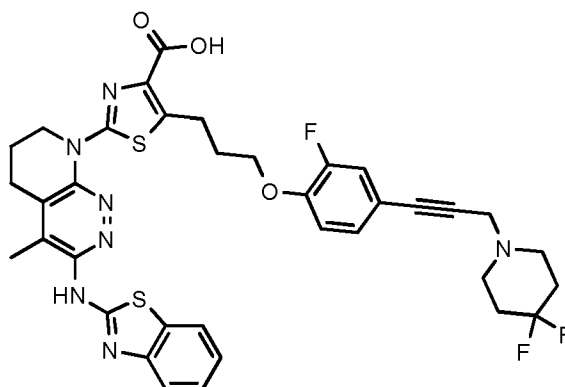
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 100 mg de la **Preparación 3d** (0,155 mmol, 1 eq.) como el alcohol propargílico adecuado y 1-metilpiperazina (310,7 mg, 20 eq.), se obtuvieron 150 mg del producto deseado (79 %).

Etapa B: ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₈FN₈O₃S₂: 713,2486, encontrado 713,2474.

Ejemplo 49: Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-[4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(4,4-difluoro-1-piperidil)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

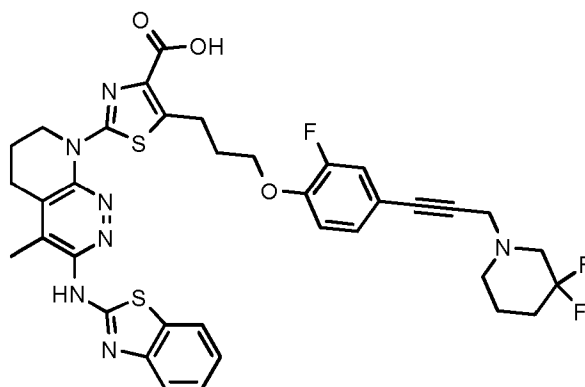
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 100 mg de la **Preparación 3d** (0,155 mmol, 1 eq.) como el alcohol propargílico adecuado y 4,4-difluoropiperidina (20 eq.), se obtuvieron 120 mg del producto deseado (72 %).

Etapa B: ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-[4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₅F₃N₇O₃S₂: 734,2189, encontrado 734,2185.

Ejemplo 50: Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-[4-[3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(3,3-difluoro-1-piperidil)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

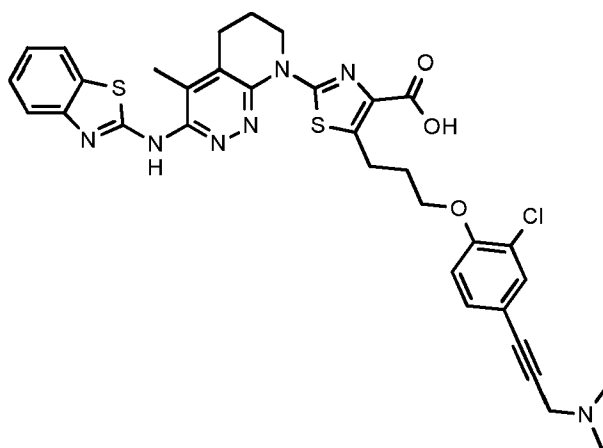
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 100 mg de la **Preparación 3d** (0,155 mmol, 1 eq.) como el alcohol propargílico adecuado y 3,3-difluoropiperidina, cloruro de hidrógeno (1:1) (488,9 mg, 20 eq.), se obtuvieron 30 mg del producto deseado (26 %).

Etapa B: ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-[4-[3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₅F₃N₇O₃S₂: 734,2189, encontrado 734,2186.

Ejemplo 51: Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-[2-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 5-[3-(2-cloro-4-yodofenoxi)propil]-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[(2-trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden)amino}-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la **Preparación 3b** (225 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) en tolueno (10 mL) se le añadió 2-cloro-4-yodofenol (100 mg, 0,39 mmol, 1,22 eq.), seguido de trifenilfosfina (127 mg, 0,48 mmol, 1,5 eq.) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,1 mL, 0,48 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice 20 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (235 mg, 0,23 mmol, 72 %).

LC/MS (C₃₅H₄₀ClIN₆O₄SiS₂) 863 [M+H]⁺; TR 1,48 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (dt, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,47 - 4,35 (m, 2H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 2,19 - 2,06 (m, 2H), 1,02 - 0,91 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Etapa B: 5-(3-{2-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-2-(4-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

Se añadió dimetil(prop-2-in-1-il)amina (0,1 mL, 0,93 mmol, 4,0 eq.) a una solución del producto de la Etapa A (235 mg, 0,23 mmol, 1 eq.), yoduro de cobre(I) (8,81 mg, 0,05 mmol, 0,2 eq.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (26,7 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) en 2-metiltetrahidrofurano (10 mL), después se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,69 mmol, 3 eq.) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (20 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color pardo (75 mg, 0,09 mmol, 40 %).

LC/MS (C₄₀H₄₈ClN₇O₄Si₂) 818 [M+H]⁺; TR 1,56 (LCMS-V-B1)

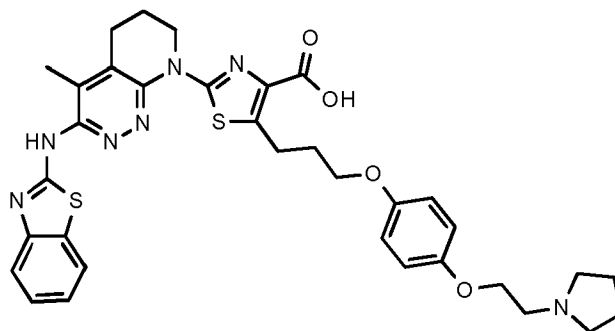
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,59 (dt, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,46 - 4,36 (m, 2H), 4,18 - 4,05 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,49 - 3,34 (m, 4H), 2,87 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,32 - 2,25 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,01 - 0,93 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Etapa C: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{2-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa B (75 mg, 0,09 mmol, 1 eq.) en diclorometano (1,8 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió ácido trifluoroacético (0,2 mL, 2,75 mmol, 30 eq.) y la mezcla se agitó durante 36 h. La reacción se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó sucesivamente con amoníaco acuoso 1M (10 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. El material en bruto se suspendió en una mezcla de agua (1,5 mL) y metanol (0,5 mL), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (11,5 mg, 0,27 mmol, 3 eq.) y la suspensión se calentó a 80 °C durante 18 h. La reacción se neutralizó con ácido acético y los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (20 mL). La purificación mediante HPLC preparativa (HPLC-V-A2) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (7 mg, 0,01 mmol, 11 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₃ClN₇O₃S₂: 674,1775, encontrado 674,1796.

Ejemplo 52: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 2-(4-metil-3-[[2-(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la **Preparación 3g** (150 mg, 0,23 mmol, 1 eq.) y el producto de la **Preparación 4f** (97 mg, 0,47 mmol, 2 eq.) en tolueno (6 mL) se le añadió trifenilfosfina (123 mg, 0,47 mmol, 2 eq.) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (108 mg, 0,47 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y salmuera, y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 12 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (165 mg, 0,2 mmol, 85 %).

LC/MS (C₄₂H₅₅N₇O₅Si₂) 831 [M+H]⁺; TR 2,75 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 4H), 5,84 (s, 2H), 4,34 - 4,21 (m, 4H), 4,02 - 3,91 (m, 4H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,87 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,71 (t, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,13 - 2,00 (m, 4H), 1,71 - 1,60 (m, 4H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapla B: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del producto de la Etapa A (165 mg, 0,2 mmol, 1 eq.) en diclorometano (8,1 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió ácido trifluoroacético (0,91 mL, 11,9 mmol, 60 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se enfrió a 0 °C, se neutralizó con amoníaco acuoso y la fase orgánica se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 14 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (84 mg, 0,12 mmol, 60 %).

LC/MS (C₃₆H₄₁N₇O₄S₂) 700 [M+H]⁺; TR 2,14 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (s a, 1H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,20 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 4H), 4,34 - 4,21 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,85 - 2,74 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,16 - 1,99 (m, 4H), 1,70 (s, 4H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

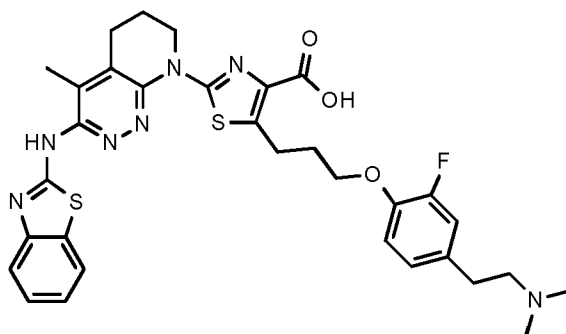
Etapla C: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa B (84 mg, 0,12 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (4 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (50,4 mg, 1,2 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 7N al 0 - 15 % en diclorometano proporcionó un sólido que se trituró con dietil éter, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (52,9 mg, 0,08 mmol, 66 %).

LC/MS (C₃₄H₃₇N₇O₄S₂) 672 [M+H]⁺; TR 1,93 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,81 (m, 4H), 4,28 (dd, J = 7,3, 4,3 Hz, 2H), 4,05 - 3,91 (m, 4H), 3,35 - 3,17 (m, 6H), 2,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 - 1,96 (m, 4H), 1,73 - 1,62 (m, 4H).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₈N₇O₄S₂: 672,2427, encontrado 672,2449

Ejemplo 53: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{4-[2-(dimetilamino)etil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico**Etapla A: 5-(3-{4-[2-(dimetilamino)etil]-2-fluorofenoxi}propil)-2-(4-metil-3-[[[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo**

A una solución del producto de la **Preparación 3b** (95 mg, 0,15 mmol, 1 eq.) y el producto de la **Preparación 4g** (41 mg, 0,22 mmol, 1,48 eq.) en tolueno (5 mL) se le añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (69,8 mg, 0,3 mmol, 2 eq.) y trifetilfosfina (79,5 mg, 0,3 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 20 h. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 5 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (83 mg, 0,1 mmol, 69 %).

LC/MS (C₃₉H₅₀FN₇O₄SiS₂) 792 [M+H]⁺; TR 2,69 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,14 - 7,02

(m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,26 (dd, J = 7,2, 4,4 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 - 3,67 (m, 2H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 2,11 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapla B: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-[4-[2-(dimetilamino)etil]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la Etapa A (83 mg, 0,1 mmol, 1 eq.) en diclorometano (5 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 12,99 mmol, 124 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano, se enfrió a 0 °C, se neutralizó con amoníaco acuoso, y la fase orgánica se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 8 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 0,08 mmol, 72 %).

LC/MS (C₃₃H₃₆FN₇O₃S₂) 662 [M+H]⁺; TR 2,04 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (s a, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,19 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 2,87 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,62 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,13 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 2H).

Etapla C: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-[4-[2-(dimetilamino)etil]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

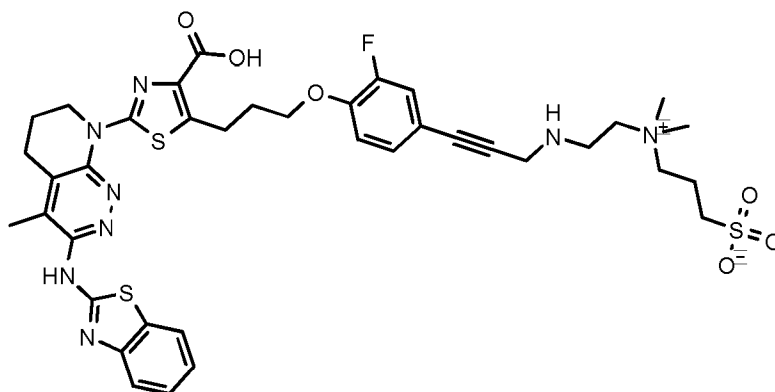
A una solución del producto de la Etapa B (50 mg, 0,08 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (31,7 mg, 0,76 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 7N al 0 - 15 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (24,68 mg, 0,04 mmol, 50 %).

LC/MS (C₃₂H₃₄FN₇O₃S₂) 648 [M+H]⁺; TR 1,87 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,1, 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,95 (dt, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (dd, J = 8,5, 6,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,15-2,08 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 2H)

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₅FN₇O₃S₂: 648,2227, encontrado 648,2269.

Ejemplo 54: 3-[2-[3-[4-[3-[2-[3-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c] piridazin-8-il)-4-carboxi-tiazol-5-il] propoxi]-3-fluoro-fenil] prop-2-inil]amino]etil-dimetil-ammonio]propano-1-sulfonato



Etapla A: 3-[2-[terc-butoxicarbonil-[3-[4-[3-[2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-4-metoxycarbonil-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inil]amino]etil-dimetil-ammonio]propano-1-sulfonato

Una mezcla de 384 mg del **Ejemplo 76** (Etapa A) (0,55 mmol, 1 eq.) y 1944 mg de 2,2-dióxido de oxatolano (15,92 mmol, 30 eq.) en acetónitrilo (4 mL/mmol) y DMF (1 mL/mmol) se agitó a ta. Después de alcanzar la conversión adecuada, los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiCh, EtOAc : NH₃ 0,6 M en MeOH) para obtener 94 mg (29 %) del producto deseado.

LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₄₉ClFN₆O₈S₂: 823,3, encontrado 823,2.

Etapla B: 3-[2-[3-[4-[3-[2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-4-metoxycarbonil-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inil-terc-butoxicarbonil-amino]etil-dimetil-amonio]propano-1- sulfonato

- 5 Usando el **Procedimiento General II de Buchwald** partiendo del producto de la *Etapla A* y 1,3-benzotiazol-2-amina, se obtuvo el producto deseado.

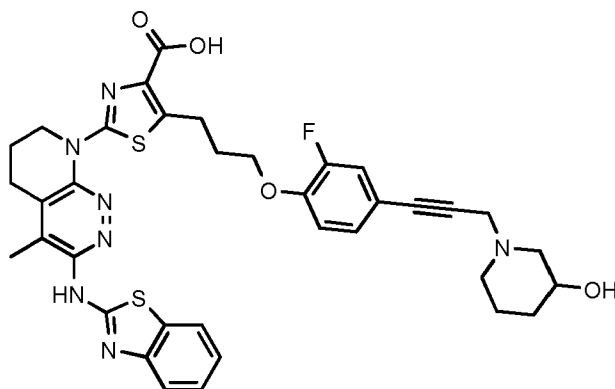
RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,07 (s, 6H), 2,88 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (cn, 2H), 2,04 (cn, 2H), 2,02 (cn, 2H), 1,44 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 129,2, 126,5, 122,6, 122,4, 119,3, 116,9, 115,5, 85,4, 82,5, 68,4, 63,3, 60,1, 52,0, 50,8, 48,0, 46,4, 40,8, 37,9, 31,0, 28,4, 23,9, 23,2, 20,4, 19,5, 13,0; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₄FN₈O₈S₃: 937,3205, encontrado 937,3209.

Etapla C: 3-[2-[3-[4-[3-[2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-4-carboxi-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inilamino]etil-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato

- 15 Usando el **Procedimiento general de desprotección e hidrólisis** seguido de una repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH₄HCO₃ 25 mM en agua : MeCN) partiendo del producto de la *Etapla B*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₈H₄₄FN₈O₆S₃: 823,2524, encontrado 823,2523.

- 20 **Ejemplo 55:** Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-hidroxi-1-piperidil)prop-1- inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-hidroxi-1-piperidil)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

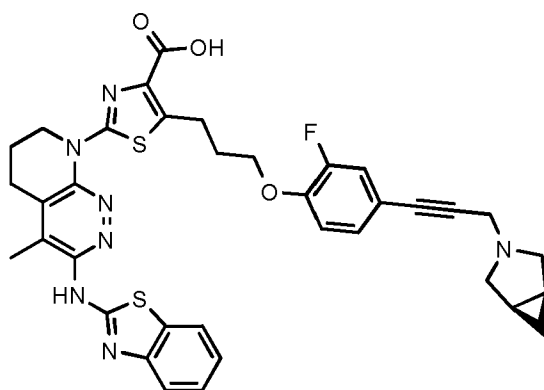
- 25 Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 100 mg de la **Preparación 3d** (0,155 mmol, 1 eq.) como el alcohol propargílico adecuado y piperidin-3-ol (313,8 mg, 20 eq.), se obtuvieron 70 mg del producto deseado (62 %).

Etapla B: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-hidroxi-1-piperidil)prop-1- inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

- 30 Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapla A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₇FN₇O₄S₂: 714,2327, encontrado 714,2323.

Ejemplo 56: Ácido 5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il] tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 5-[3-[4-[3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-yn-1-yl]-2-fluorophenoxyl]propyl]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ylamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

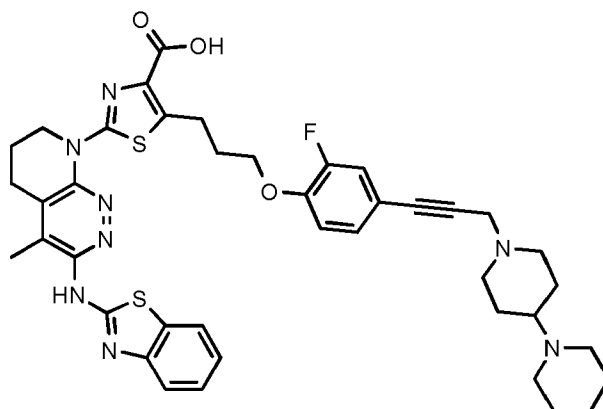
5 Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 100 mg de la **Preparación 3d** (0,155 mmol, 1 eq.) como el alcohol propargílico adecuado y (1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (20 eq.), se obtuvieron 150 mg del producto deseado (81 %).

Etapa B: Ácido 5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-yn-1-yl]-2-fluorophenoxyl]propyl]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ylamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxílico

10 Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₅FN₇O₃S₂: 696,2221, encontrado 696,2227.

Ejemplo 57: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ylamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]prop-1-yn-1-yl]fenoxyl]propil]tiazol-4-carboxílico



15 **Etapa A:** 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ylamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]prop-1-yn-1-yl]fenoxyl]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

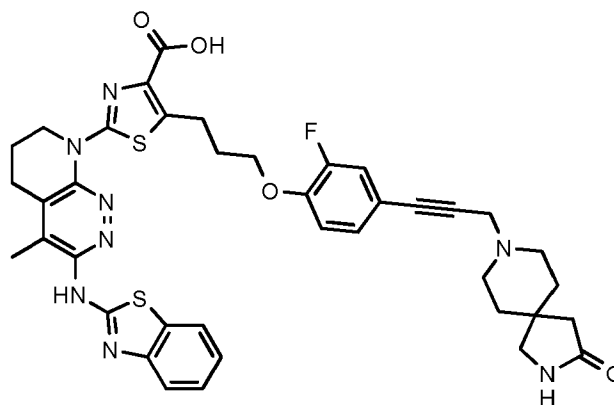
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 100 mg de la **Preparación 3d** (0,155 mmol, 1 eq.) como el alcohol propargílico adecuado y 1-(4-piperidil)piperidina, cloruro de hidrógeno (1:2) (748,3 mg, 20 eq.), se obtuvieron 100 mg del producto deseado (81 %).

20 **Etapa B:** ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ylamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[4-(1-piperidil)-1-piperidil]prop-1-yn-1-yl]fenoxyl]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₁H₄₆FN₈O₃S₂: 781,3112, encontrado 781,3112.

25 **Ejemplo 58:** Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ylamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il]prop-1-yn-1-yl]fenoxyl]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

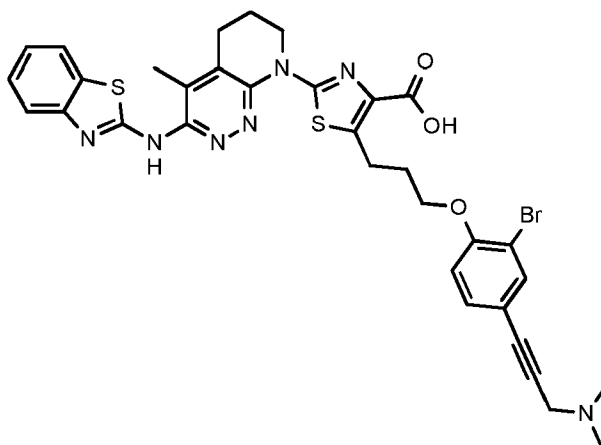
5 Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 100 mg de la **Preparación 3d** (0,155 mmol, 1 eq.) como el alcohol propargílico adecuado y 2,8- diazaespiro[4.5]decan-3-ona (478,4 mg, 20 eq.), se obtuvieron 125 mg del producto deseado (82 %).

Etapa B: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

10 Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₉H₄₀FN₈O₄S₂: 767,2592, encontrado 767,2588.

Ejemplo 59: Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-[2-bromo-4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



15 **Etapa A:** 5-[3-(2-bromo-4-yodofenoxi)propil]-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la **Preparación 3b** (350 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) y 2-bromo-4-yodofenol (200 mg, 0,67 mmol, 1,33 eq.) en tolueno (10 mL) se le añadió trifenilfosfina (198 mg, 0,75 mmol, 1,5 eq.) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,15 mL, 0,75 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró al vacío y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (20 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (555 mg, 0,49 mmol, 97 %).

LC/MS (C₃₅H₄₀BrIN₆O₄SiS₂) 907 [M+H]⁺; TR 1,50 (LCMS-V-B2)

25 **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,47 - 4,36 (m, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 3,39 (dd, J = 8,4, 6,6 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 - 2,23 (m,

2H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,00 - 0,92 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Etapla B: **5-(3-{2-bromo-4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-2-(4-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo**

5 A una solución del producto de la Etapa A (550 mg, 0,52 mmol, 1 eq.), yoduro de cobre (I) (18,5 mg, 0,1 mmol, 0,2 eq.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (56 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq.) en 2-metiltetrahidrofurano (10 mL) se le añadió dimetil(prop-2-in-1-il)amina (0,3 mL, 2,79 mmol, 5,75 eq.) seguida de *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 mL, 1,45 mmol, 3 eq.) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (20 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color naranja oscuro (220 mg, 0,25 mmol, 53 %).

LC/MS (C₄₀H₄₈BrN₇O₄SiS₂) 862 [M+H]⁺; TR 1,54 (LCMS-V-B2)

15 **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,37 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,50 - 3,35 (m, 4H), 2,87 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,33 - 2,26 (m, 2H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,01 - 0,88 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

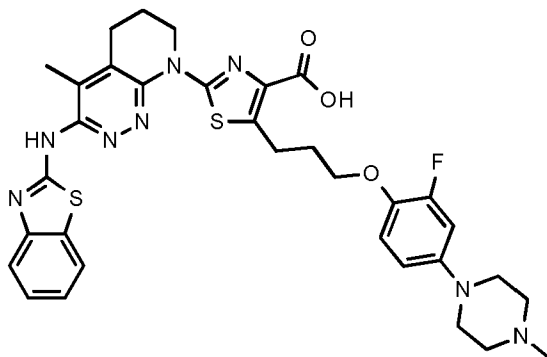
Etapla C: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{2-bromo-4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

20 A una solución del producto de la Etapa B (210 mg, 0,24 mmol, 1 eq.) en diclorometano (4,5 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,08 mmol, 25 eq.) y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (40 mL), se lavó sucesivamente con amoníaco acuoso 1M (20 mL), agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. A una solución del producto en bruto en metanol (1 mL) se le añadió agua (2 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (30,6 mg, 0,73 mmol, 3 eq.) y la suspensión se calentó a 75 °C durante 72 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se neutralizó con ácido acético y los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (2 x 10 mL). La purificación mediante HPLC preparativa (HPLC-V-A2) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color verde (15 mg, 0,02 mmol, 9 %).

LC/MS (C₃₃H₃₂BrN₇O₃S₂) 718 [M+H]⁺; TR 1,18 (LCMS-V-B1)

30 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,20 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 2,86 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,16 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 60: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-[2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



35 **Etapla A: 5-[3-(2-fluoro-4-yodofenoxi)propil]-2-(4-metil-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo**

40 A una solución del producto de la **Preparación 3b** (200 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) y 2-fluoro-4-yodofenol (152 mg, 0,64 mmol, 2 eq.) en tolueno (6 mL) se le añadió trifenilfosfina (167 mg, 0,64 mmol, 2 eq.) y azodicarboxilato de diisopropilo (147 mg, 0,64 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 17 h. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (161 mg, 0,19 mmol, 60 %).

LC/MS (C₃₅H₄₀FIN₆O₄SiS₂) 847 [M+H]⁺; TR 3,33 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dt, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,24 (ddd, J = 8,3, 6,6, 1,9 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Etapla B: 5-{3-[2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]propil}-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

Se añadió 1-metilpiperazina (14,5 µl, 0,13 mmol, 1,5 eq.) a una solución del producto de la Etapa A (74 mg, 0,09 mmol, 1 eq.), yoduro de cobre(I) (1,66 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq.), fosfato de potasio tribásico (37,1 mg, 0,17 mmol, 2 eq.) y ácido [(2,6-dimetilfenil)carbamoil]fórmico (3,38 mg, 0,02 mmol, 0,2 eq.) en DMSO (2 mL) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h con irradiación de microondas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 8 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color pardo (30 mg, 0,04 mmol, 42 %).

LC/MS (C₄₀H₅₁FN₈O₄SiS₂) 819 [M+H]⁺; TR 2,71 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,67 - 6,61 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 4H), 2,92 - 2,82 (m, 2H), 2,42 - 2,32 (m, 7H), 2,18 (s, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 4H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapla C: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-{3-[2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la Etapa B (116 mg, 0,14 mmol, 1 eq.) en diclorometano (7,5 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió ácido trifluoroacético (1,52 mL, 19,8 mmol, 140 eq.) y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (40 mL), se lavó con amoníaco acuoso, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (72 mg, 0,1 mmol, 74 %).

LC/MS (C₃₄H₃₇FN₈O₃S₂) 689 [M+H]⁺; TR 2,01 (LCMS-V-C)

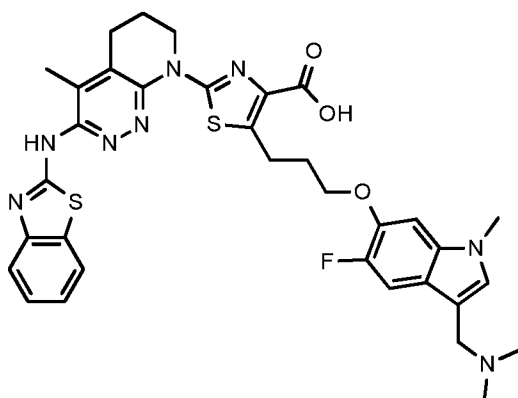
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,46 (s a, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,3, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 9,9, 9,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 14,6, 2,8 Hz, 1H), 6,69 - 6,61 (m, 1H), 4,27 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,08 - 3,99 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,05 - 2,96 (m, 4H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,13-2,00 (m, 4H).

Etapla D: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-{3-[2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa C (72 mg, 0,1 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (43,9 mg, 1,05 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 7N al 0 - 15 % en diclorometano proporcionó un sólido que se trituró con dietil éter, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, 0,05 mmol, 50 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₆FN₈O₃S₂: 675,2336, encontrado 675,2364

Ejemplo 61: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-{3-[(3-{[dimetilamino]metil}-5-fluoro-1-metil-1H-indol-6-il)oxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 5-[3-((3-[(dimetilamino)metil]-5-fluoro-1-metil-1H-indol-6-il)oxi)propil]-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

- 5 El producto de la **Preparación 3b** (120 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) se recogió en tolueno (15 mL) y se añadió el producto de la **Preparación 4h** (67 mg, 0,26 mmol, 1,35 eq.), seguido de trifenilfosfina (100 mg, 0,38 mmol, 2 eq.) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (88,2 mg, 0,38 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash
- 10 Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color beige (18 mg, 0,02 mmol, 11 %).

LC/MS (C₄₁H₅₁FN₈O₄Si₂) 831 [M+H]⁺; TR 2,73 (LCMS-V-C)

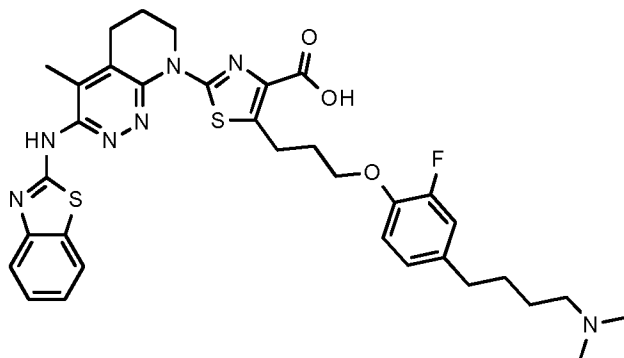
- RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,15 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,16 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,48 - 3,41 (m, 4H), 3,88 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,35 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapla B: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[(3-[(dimetilamino)metil]-5-fluoro-1-metil-1H-indol-6-il)oxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

- Una solución del producto de la Etapa A (18 mg, 0,02 mmol, 1 eq.) en diclorometano (1 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13 mmol, 600 eq.) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (10 mL) y la solución se enfrió a 0 °C, se lavó con amoníaco acuoso, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 1,4-dioxano (2 mL), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (9,1 mg, 0,22 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a 70 °C durante la noche. La purificación mediante HPLC preparativa (HPLC-V-B1) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (4,5 mg, 0,01 mmol, 30 %), en forma de una sal de ácido fórmico.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₆FN₈O₃S₂: 687,2336, encontrado 687,2362

Ejemplo 62: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il)-5-(3-{4-[4-(dimetilamino)butil] -2-fluorofenoxi} propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



- Etapla A:** 5-(3-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2-fluorofenoxi}propil)-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-

2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la **Preparación 3b** (120 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) en tolueno (5 mL) se le añadió el producto de la **Preparación 4i** (107 mg, 0,51 mmol, 2,65 eq.), azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (88 mg, 0,38 mmol, 2 eq.) y trifenilfosfina (100 mg, 0,38 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 20 h. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 8 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (133 mg, 0,16 mmol, 85 %).

LC/MS (C₁₄H₅₄FN₇O₄SiS₂) 821 [M+H]⁺; TR 2,74 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,26 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (dd, 2H), 3,28 (dd, J = 15,9, 8,4 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21 - 2,08 (m, 4H), 2,08 - 2,01 (m, 8H), 1,55 - 1,42 (m, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 2H), 0,95 - 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapla B: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

Una solución del producto de la Etapa A (133 mg, 0,16 mmol, 1 eq.) en diclorometano (6 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió ácido trifluoroacético (1,24 mL, 16,2 mmol, 100 eq.) y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, se añadió diclorometano (40 mL) y la solución se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 14 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (81 mg, 0,12 mmol, 72 %).

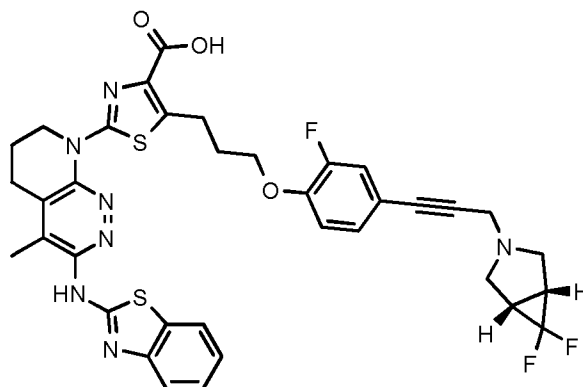
LC/MS (C₃₅H₄₀FN₇O₃S₂) 690 [M+H]⁺; TR 2,14 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,94- 6,87 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 7,3, 4,5 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,48 - 2,43 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 4H), 2,08 - 1,98 (m, 8H), 1,55 - 1,41 (m, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H).

Etapla C: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{4-[4-(dimetilamino)butil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa B (81 mg, 0,12 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (49,3 mg, 1,17 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a 70 °C durante la noche. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 7N al 0 - 20 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (48,3 mg, 0,07 mmol, 61 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₉FN₇O₃S₂: 676,2540, encontrado 676,2569

Ejemplo 63: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil] tiazol-4-carboxílico**Etapla A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil] tiazol-4-carboxilato de metilo**

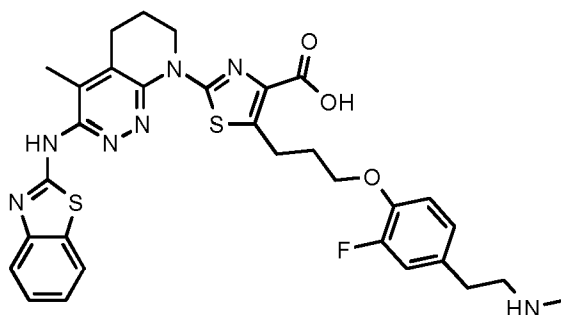
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 100 mg de la **Preparación 3d** (0,155 mmol, 1 eq.) como el alcohol propargílico adecuado y (1*S*,5*R*)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (20 eq.), se obtuvieron 61 mg del producto deseado (52 %).

Etapla B: **Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(1*S*,5*R*)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-1-*inil*]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico**

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapla A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ calculado para C₃₆H₃₃F₃N₇O₃S₂: 732,2033, encontrado 732,2023.

Ejemplo 64: **Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[2-(metilamino)etil]fenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico**



Etapla A: **5-[3-[4-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil](metil)amino)etil]-2-fluorofenoxi]propil]-2-(4-metil-3-[(2*Z*)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo**

A una solución del producto de la **Preparación 3b** (80 mg, 0,13 mmol, 1 eq.) en tolueno (5 mL) se le añadió el producto de la **Preparación 4j** (48 mg, 0,18 mmol, 1,4 eq.), azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (58,8 mg, 0,26 mmol, 2 eq.) y trifenilfosfina (67 mg, 0,26 mmol, 2 eq.), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, se separó (separador de fases) y la fase orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma incolora (77 mg, 0,09 mmol, 69 %).

LC/MS (C₄₃H₅₆FN₇O₆SiS₂) 878 [*M*+*H*]⁺; TR 3,28 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,82 (dt, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,24 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,13 - 7,01 (m, 2H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,27 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,75 - 3,67 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 4H), 2,88 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,17 - 2,06 (m, 2H), 2,05 - 2,00 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Etapla B: **2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*, 7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[2-(metilamino)etil]fenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo**

Una solución del producto de la Etapa A (77 mg, 0,09 mmol, 1 eq.) en diclorometano (4 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió ácido trifluoroacético (0,81 mL, 10,5 mmol, 120 eq.) y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con amoníaco acuoso, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 18 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (39 mg, 0,06 mmol, 69 %).

LC/MS (C₃₂H₃₄FN₇O₃S₂) 648 [*M*+*H*]⁺; TR 2,02 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,19 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 7,1, 4,5 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 - 2,01 (m, 4H).

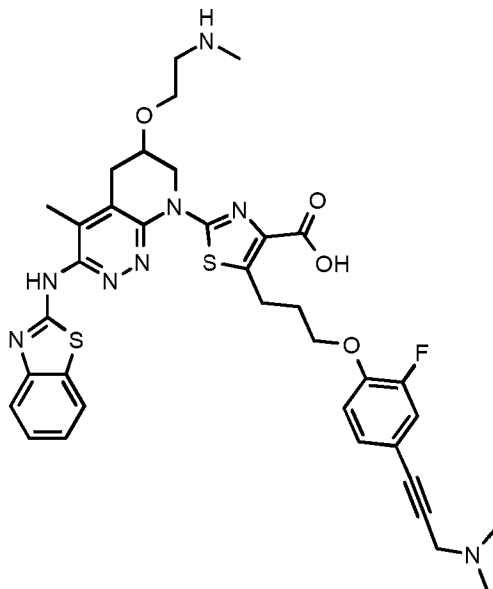
Etapla C: **ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[2-(metilamino)etil]fenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico**

A una solución del producto de la Etapa B (39 mg, 0,06 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadió monohidrato

de hidróxido de litio (25,3 mg, 0,6 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 7N al 0 - 25 % en diclorometano proporcionó un sólido que se suspendió en acetato de etilo (2 mL) y se añadió ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 68,9 µl, 0,28 mmol, 4,58 eq.). La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de recoger los sólidos por filtración y secar al vacío, y proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (17,2 mg, 0,03 mmol, 45 %), en forma de una sal de ácido clorhídrico.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₁H₃₃FN₇O₃S₂: 634,2070, encontrado 634,2093.

Ejemplo 65: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6-[2-(metilamino)etoxi]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 4-metilmorfolin-3-ona

Una solución de 2-(metilamino)etanol (5,32 mL, 66,6 mmol, 1 eq.) en etanol (100 mL) e hidróxido de sodio acuoso al 35 % (6,25 mL) se enfrió a 15-20 °C y se añadieron simultáneamente cloruro de cloroacetilo (13,3 mL, 166 mmol, 2,5 eq.) e hidróxido de sodio acuoso al 35 % (22 mL) con agitación vigorosa durante 1 h. La mezcla se agitó durante 20 min, después se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (separador de fases de PTFE) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite incoloro (4,4 g, 38,2 mmol, 58 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,00 (s, 2H), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 2H), 2,86 (s, 3H).

Etapla B: 2-(but-2-in-1-il)-4-metilmorfolin-3-ona

A una solución de diisopropilamina (6,45 mL, 45,9 mmol, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano (130 mL), enfriada a -78 °C, se le añadió *n*-butil-litio (2,06M en hexanos; 20,4 mL, 42 mmol, 1,1 eq.) gota a gota. Después de 1 minuto, una solución del producto de la Etapa A (4,4 g, 38,2 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió gota a gota. Después de 15 minutos, una solución de 1-bromo-2-butino (4,02 mL, 45,9 mmol, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x3), y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (5,15 g, 30,8 mmol, 81 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,09 (dd, J = 7,6, 3,5 Hz, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,76 (ddd, J = 11,9, 10,0, 3,6 Hz, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,57-2,44 (m, 1H), 1,73 (t, J = 2,6 Hz, 3H).

Etapla C: ácido 2-[2-(metilamino)etoxi]hex-4-inoico

A una solución del producto de la Etapa B (3,25 g, 19,4 mmol, 1 eq.) en metanol (110 mL) se le añadió hidróxido de litio acuoso 1M (60,3 mL, 60,3 mmol, 3,1 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de una goma de color naranja (5,15 g, 27,8 mmol, 100 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

5 **Etapa D: ácido 2-[2-({(9H-fluoren-9-yl)metoxi}carbonil}{metil}amino)etoxi]hex-4-inoico**

10 A una solución del producto de la Etapa C (5,15 g, 27,8 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (45 mL) y agua (160 mL) se le añadió carbonato de potasio (15,4 g, 111 mmol, 4 eq.) a 0 °C, seguido de cloroformiato de 9H-fluoren-9-yl-metilo (7,19 g, 27,8 mmol, 1 eq.) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso a pH 2-3 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 20 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo oscuro (7,06 g, 17,3 mmol, 62 %).

15 **LC/MS** (C₂₄H₂₅NO₅) 408 [M+H]⁺; TR 0,74 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 2H), 7,42 (td, J = 7,4, 3,0 Hz, 2H), 7,34 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 2H), 4,43 - 4,22 (m, 3H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,39 - 3,28 (m, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 3H), 2,90 - 2,82 (m, 3H), 2,51 - 2,44 (m, 2H), 1,71 (dt, J = 13,8, 2,5 Hz, 3H).

Etapa E: N-[2-[(1-hidroxihex-4-in-2-yl)oxi]etil]-N-metilcarbamato de (9H-fluoren-9-yl)metilo

20 Una solución del producto de la Etapa D (7,06 g, 17,33 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (120 mL) se enfrió a -10 °C, después se añadieron trietilamina (2,65 mL, 19,1 mmol, 1,1 eq.) y cloroformiato de isobutilo (2,7 mL, 20,8 mmol, 1,2 eq.) en THF (40 mL) gota a gota. El precipitado se retiró por filtración y la solución se enfrió a -10 °C. Se añadió borohidruro de sodio (2,62 g, 69,3 mmol, 4 eq.) en agua (40 mL) gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 h a -10 °C. El pH de la solución se ajustó a pH 5 usando ácido clorhídrico acuoso 1N, y después se ajustó a pH 10 usando bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (100 mL) y salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma incolora (4,64 g, 11,8 mmol, 68 %).

30 **LC/MS** (C₂₄H₂₇NO₄) 394 [M+H]⁺; TR 0,77 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,65 (dt, J = 7,4, 0,9 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,35 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 2H), 4,68 - 4,60 (m, 1H), 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 16,6, 5,5 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 2,38 - 2,15 (m, 2H), 1,71 (t, J = 2,5 Hz, 3H).

35 **Etapa F: N-[2-({1-[(terc-butildifenilsil)oxi]hex-4-in-2-yl)oxi}etil]-N-metilcarbamato de (9H-fluoren-9-yl)metilo**

40 A una solución enfriada del producto de la Etapa E (4,64 g, 11,8 mmol, 1 eq.) e imidazol (1,56 mL, 23,6 mmol, 2 eq.) en diclorometano (200 mL) se le añadió *terc*-butil(cloro)difenilsilano (6,13 mL, 23,6 mmol, 2 eq.) gota a gota y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso 2M y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases de PTFE) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 25 % en *iso*-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma incolora (5,86 g, 9,27 mmol, 79 %).

LC/MS (C₄₀H₄₅NO₄Si) 632 [M+H]⁺; TR 1,38 (LCMS-V-B2)

45 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (dd, J = 20,0, 7,5 Hz, 2H), 7,67 - 7,56 (m, 6H), 7,53 - 7,39 (m, 7H), 7,39 - 7,22 (m, 3H), 4,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,24 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 1H), 3,60 - 3,44 (m, 2H), 3,34 - 3,29 (m, 2H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,81 (d, J = 14,1 Hz, 3H), 2,43 - 2,26 (m, 2H), 1,69 (t, J = 2,4 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H).

50 **Etapa G: N-[2-({1-[(terc-butildifenilsil)oxi]-3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-yl)propan-2-yl)oxi}etil]-N-metilcarbamato de (9H-fluoren-9-yl)metilo**

Una solución del producto de la Etapa F (5,86 g, 9,27 mmol, 1 eq.) y 3,6-dicloro-1,2,4,5- tetrazina (5,6 g, 37,1 mmol, 4 eq.) en tolueno (130 mL) se calentó a 150 °C durante la noche en un matraz sellado. La reacción se concentró al vacío y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 30 % en *iso*-heptano proporcionó el

producto deseado en forma de una espuma de color rosa (2,99 g, 3,97 mmol, 43 %).

LC/MS ($C_{42}H_{45}Cl_2N_3O_4Si$) 754 [M+H]⁺; TR 1,37 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 5H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 6H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,27 - 4,11 (m, 2H), 3,81 - 3,60 (m, 3H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,20 - 2,98 (m, 4H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,58 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 2,39 (d, J = 13,1 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H).

Etapla H: 4-{3-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-2-[2-(metilamino)etoxi]propil}-3,6-dicloro-5-metilpiridazina

Una solución del producto de la Etapa G (2,79 g, 3,7 mmol, 1 eq.) y dietilamina (0,77 mL, 7,39 mmol, 2 eq.) en acetonitrilo (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 16 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color naranja/rosa (1,9 g, 3,57 mmol, 96 %).

LC/MS ($C_{27}H_{35}Cl_2N_3O_2Si$) 532 [M+H]⁺; TR 0,84 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,69 - 7,62 (m, 4H), 7,54 - 7,41 (m, 6H), 3,83 - 3,60 (m, 3H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,16 - 2,97 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,39 - 2,23 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

Etapla I: N-[2-({1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propan-2-il}oxi)etil]-N-metilcarbamato de terc-butilo

A una solución del producto de la Etapa H (1,9 g, 3,57 mmol, 1 eq.) en diclorometano (100 mL) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,53 mL, 7,14 mmol, 2 eq.) seguido de trietilamina (1,99 mL, 14,3 mmol, 4 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase acuosa se acidificó a pH 4 y se extrajo con diclorometano (3 x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases de PTFE) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 25 % en iso-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma incolora (1,83 g, 2,9 mmol, 81 %).

LC/MS ($C_{32}H_{43}Cl_2N_3O_4Si$) 532 [M-Boc+H]⁺; TR 1,33 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,69 - 7,62 (m, 4H), 7,54 - 7,41 (m, 6H), 3,76 (cd, J = 10,7, 4,7 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,44 (c, J = 7,9, 6,3 Hz, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 3H), 3,04 (dd, J = 14,0, 4,1 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,31 (d, J = 22,6 Hz, 9H), 1,02 (s, 9H).

Etapla J: N-(2-[[1-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)-3-hidroxiopropan-2-il]oxi]etil)-N-metilcarbamato de terc-butilo

Una solución del producto de la Etapa I (1,83 g, 2,9 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (75 mL) se enfrió a 0 °C antes de la adición de fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano; 2,9 mL, 2,9 mmol, 1 eq.) y agitando a 0 °C durante 30 min, después a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases de PTFE) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en iso-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color naranja pálido (0,73 g, 1,86 mmol, 64 %).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,62 - 3,44 (m, 4H), 3,23 (dt, J = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 23,9 Hz, 2H), 3,02 (dd, J = 6,5, 2,0 Hz, 2H), 2,60 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,35 (d, J = 13,0 Hz, 9H).

Etapla K: 2-[[[(terc-butoxi)carbonil][2-(2-[[[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino]etoxi]-3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propil]amino]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la Etapa J (125 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) en tolueno (20 mL) se le añadió el producto de la **Preparación 1c** (171 mg, 0,35 mmol, 1,1 eq.), azodicarboxilato de di-terc-butilo (146 mg, 0,63 mmol, 2 eq.) y trifetilfosfina (166 mg, 0,63 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x2), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 100 % en iso-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo pálido (282 mg, 0,32 mmol, 102 %). **LC/MS** ($C_{40}H_{53}Cl_2FN_6O_8S$) 867 [M+H]⁺; TR 0,97 (LCMS-

V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,30 (dd, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,29 (dd, J = 13,9, 5,7 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,25 (dt, J = 7,1, 3,9 Hz, 3H), 3,16 - 2,99 (m, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,58 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,10 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,31 (d, J = 39,6 Hz, 9H).

Etapla L: 2-[[2-(2-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino)etoxi]-3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propil]amino]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

Una solución del producto de la Etapa K (275 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (2,5 mL, 23,7 mmol, 74,7 eq.) se calentó a 100 °C durante 60 min con irradiación de microondas. La reacción se concentró al vacío y la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 7 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (154 mg, 0,2 mmol, 63 %).

LC/MS (C₃₅H₄₅Cl₂FN₆O₆S) 767 [M+H]⁺; TR 0,70 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (s a, 1H), 7,30 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,82 (dt, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 3,10 - 3,02 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 13,9, 3,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,32 (d, J = 30,8 Hz, 9H).

Etapla M: 2-[6-(2-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino)etoxi]-3-cloro-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la Etapa L (154 mg, 0,2 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (14 mL) se le añadió carbonato de cesio (131 mg, 0,4 mmol, 2 eq.), N,N-diisopropiletilamina (0,07 mL, 0,4 mmol, 2 eq.) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaldio(II) (14,2 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 45 min. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, 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 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 8 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color crema (136 mg, 0,19 mmol, 93 %).

LC/MS (C₃₅H₄₄ClFN₆O₆S) 731 [M+H]⁺; TR 0,75 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 (dt, J = 12,0, 1,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,86 (dd, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,13 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 3,21 - 3,09 (m, 2H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,12 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 28,5 Hz, 9H).

Etapla N: 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-(2-[(terc-butoxi)carbonil](metil)amino)etoxi]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la Etapa M (136 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) en ciclohexanol (4,5 mL) se le añadió 2-aminobenzotiazol (55,7 mg, 0,37 mmol, 2 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (0,1 mL, 0,56 mmol, 3 eq.), y la mezcla se roció con nitrógeno (10 min). Se añadieron Xantphos (21,5 mg, 0,04 mmol, 0,2 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (17 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se calentó a 140 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases de PTFE) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida automatizada de fase inversa (CombiFlash Rf, columna C18 Gold RediSep de 15,5 g) eluyendo con un gradiente de 5 - 95 % de acetonitrilo en agua proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (70,8 mg, 0,08 mmol, 45 %).

LC/MS (C₄₂H₄₉FN₈O₆S₂) 845 [M+H]⁺; TR 0,86 (LCMS-V-B2)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (s a, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 3H), 4,80 (dd, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,28 (d, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 2H), 3,12 - 2,97 (m, 2H), 2,58 (d, J = 12,3 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,14 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,27 (d, 9H).

Etapla O: 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6-[2-(metilamino)etoxi]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución del producto de la Etapa N (70,8 mg, 0,08 mmol, 1 eq.) en diclorometano (5 mL) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (separador de fases de PTFE) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo brillante (59,8 mg, 0,08 mmol, 96 %).

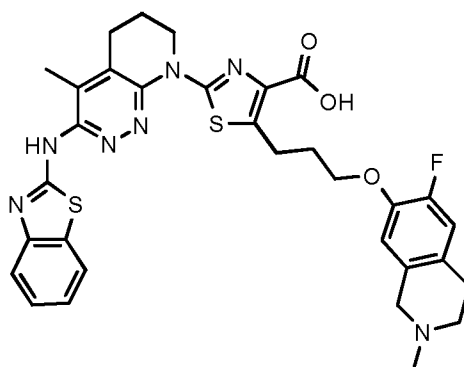
LC/MS (C₃₇H₄₁FN₈O₄S₂) 745 [M+H]⁺; TR 1,07 (LCMS-V-B1)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 11,9, 1,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 3H), 4,79 - 4,69 (m, 1H), 4,26 - 4,19 (m, 1H), 4,15 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,03 (dd, J = 13,5, 2,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 3,15 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,70 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,17-2,08 (m, 2H).

Etapa P: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il) amino]-4-metil-6-[2-(metilamino) etoxi]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

A una solución del producto de la Etapa O (59,8 mg, 0,08 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadió hidróxido de litio acuoso 1M (0,24 mL, 0,24 mmol, 3 eq.) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo brillante (43 mg, 0,06 mmol, 73 %), en forma de una sal de litio. **HRMS-ESI** (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₄₀FN₈O₄S₂: 731,2598, encontrado 731,2623.

Ejemplo 66: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{(6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)oxi} propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 5-{3-[(6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)oxi]propil}-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de 6-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-ol (52 mg, 0,29 mmol, 1,8 eq.) y el producto de la Preparación 3b (100 mg, 0,16 mmol, 1 eq.) en tolueno (5 mL) se le añadieron trifenilfosfina (83,7 mg, 0,32 mmol, 2 eq.) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (73,5 mg, 0,32 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (61 mg, 0,08 mmol, 48 %).

LC/MS (C₃₉H₄₈FN₇O₄SiS₂) 790 [M+H]⁺; TR 2,68 (LCMS-V-C)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 6,94 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 4H), 3,27 (t, 2H), 2,88 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,69 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 - 1,99 (m, 4H), 0,95 - 0,87 (m, 2H), -,011 (s, 9H).

Etapa B: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{(6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)oxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato

Una solución del producto de la Etapa A (67 mg, 0,08 mmol, 1 eq.) en diclorometano (4 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió ácido trifluoroacético (1,95 mL, 25,4 mmol, 300 eq.), y la mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (10 mL) y la solución se enfrió a 0 °C, se lavó con amoníaco acuoso, y la fase orgánica se separó (separador de fases) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida

automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 10 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (39 mg, 0,06 mmol, 70 %).

LC/MS ($C_{33}H_{34}FN_7O_3S_2$) 660 [M+H]⁺; TR 2,01 (LCMS-V-C)

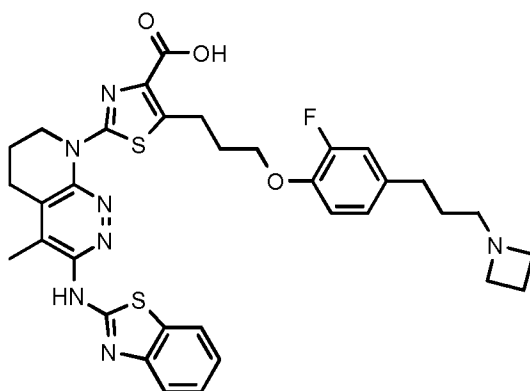
5 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 4H), 3,29 (t, 2H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,73 - 2,66 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 2H).

Etapa C: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-[3-[(6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)oxi]propil]-1,3- tiazol-4-carboxílico

10 A una solución del producto de la Etapa B (39 mg, 0,06 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (24,8 mg, 0,59 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 7N al 0 - 20 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (19,4 mg, 0,03 mmol, 51 %)

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para $C_{32}H_{33}FN_7O_3S_2$: 646,2070, encontrado 646,2094

Ejemplo 67: Ácido 5-[3-[4-[3-(Azetidin-1-il)propil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3- benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxílico



20 **Etapa A:** 5-[3-[4-[3-(azetidin-1-il)propil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

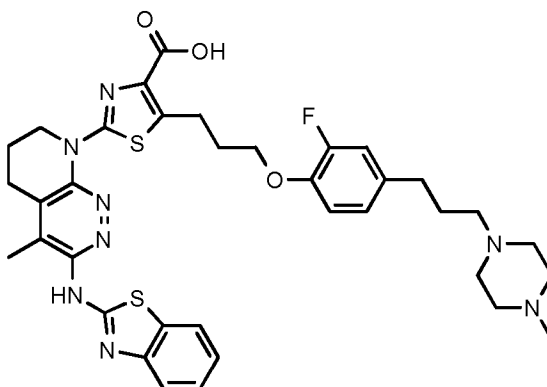
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 50 mg de la **Preparación 3e** (0,077 mmol, 1,0 eq.) como el alcohol adecuado y azetidina (88,00 mg, 20 eq.), se obtuvieron 35 mg del producto deseado (75 %).

25 **Etapa B:** ácido 5-[3-[4-[3-(azetidin-1-il)propil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la **Etapa A** como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para $C_{34}H_{36}FN_7O_3S_2$: 674,2377, encontrado 674,2386.

30 **Ejemplo 68:** Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H]-pirido[2,3-c] piridazin-8-il] -5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1 - il)propil] fenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)propil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

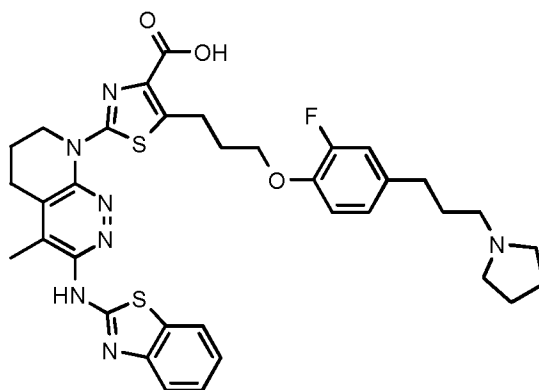
5 Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 50 mg de la **Preparación 3e** (0,077 mmol, 1,0 eq.) como el alcohol adecuado y 1-metilpiperazina (154,4 mg, 20 eq.), se obtuvieron 46 mg del producto deseado (73 %).

Etapa B: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)propil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

10 Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₄₂FN₈O₃S₂: 717,2799, encontrado 717,2808.

Ejemplo 69: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



15 **Etapa A:** 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

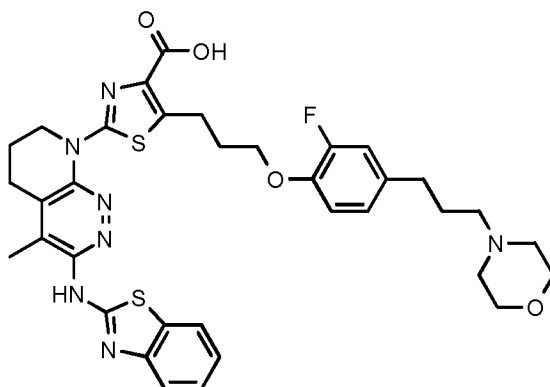
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 50 mg de la **Preparación 3e** (0,077 mmol, 1,0 eq.) como el alcohol adecuado y pirrolidina (109,6 mg, 20 eq.), se obtuvieron 53 mg del producto deseado (98 %).

20 **Etapa B:** ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₉FN₇O₃S₂: 688,2534, encontrado 688,2533.

25 **Ejemplo 70:** Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-morfolinopropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapas A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-morfolinopropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

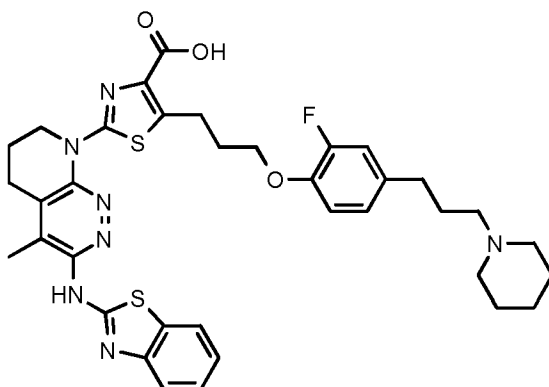
5 Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 50 mg de la **Preparación 3e** (0,077 mmol, 1,0 eq.) como el alcohol adecuado y morfina (134,3 mg, 20 eq.), se obtuvieron 46 mg del producto deseado (83 %).

Etapas B: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-morfolinopropil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

10 Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapas A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₉FN₇O₄S₂: 704,2483, encontrado 704,2471.

Ejemplo 71: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(1-piperidil)propil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



15 **Etapas A:** 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(1-piperidil)propil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

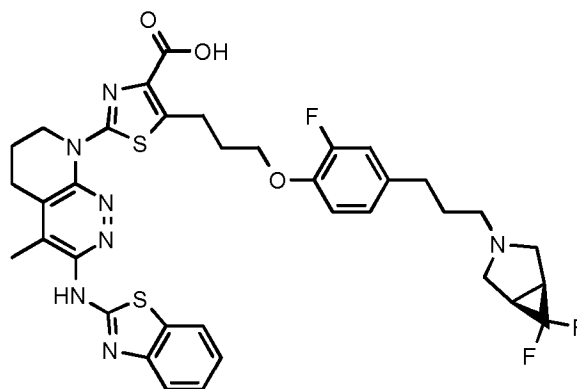
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica** partiendo de 50 mg de la **Preparación 3e** (0,077 mmol, 1,0 eq.) como el alcohol adecuado y piperidina (131,2 mg, 20 eq.), se obtuvieron 43 mg del producto deseado (83 %).

20 **Etapas B:** ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(1-piperidil)propil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapas A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₄₁FN₇O₃S₂: 702,2690, encontrado 702,2703.

25 **Ejemplo 72:** Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(1*R*,5*S*)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]propil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]propil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

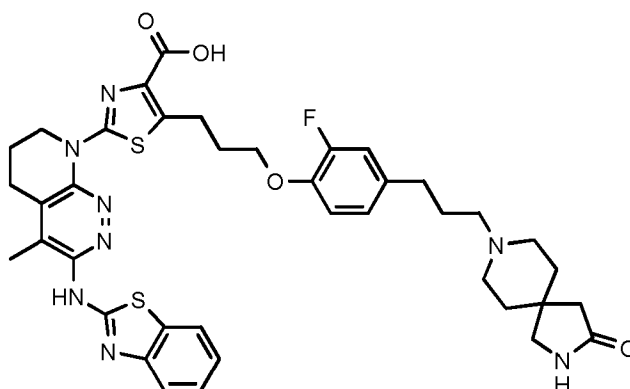
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargilica** partiendo de 50 mg de la **Preparación 3e** (0,077 mmol, 1,0 eq.) como el alcohol adecuado y (1S,5R)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1,54 mmol, 20 eq.), se obtuvieron 24 mg del producto deseado (41 %).

Etapa B: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(1R,5S)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]propil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₇F₃N₇O₃S₂: 736,2345, encontrado 736,2340.

Ejemplo 73: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)propil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)propil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

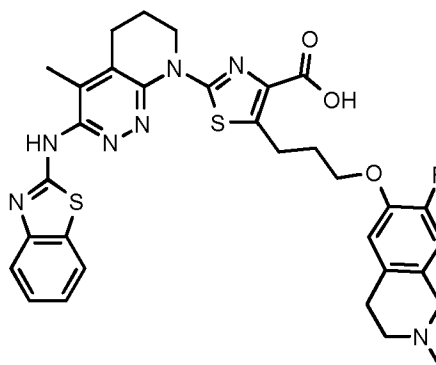
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargilica** partiendo de 50 mg de la **Preparación 3e** (0,077 mmol, 1,0 eq.) como el alcohol adecuado y 2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona (237,7 mg, 20 eq.), se obtuvieron 35 mg del producto deseado (58 %).

Etapa B: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)propil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa A* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₉H₄₄FN₈O₄S₂: 771,2905, encontrado 771,2922.

Ejemplo 74: Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[(7-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 5-{3-[(7-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]propil}-2-(4-metil-3-[(2Z)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

- 5 A una solución del producto de la **Preparación 3b** (120 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) en tolueno (5 mL) se le añadió 7-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-ol (69,4 mg, 0,38 mmol, 2 eq.), trifenilfosfina (100 mg, 0,38 mmol, 2 eq.) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (88,2 mg, 0,38 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 14 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (111 mg, 0,14 mmol, 73 %).

LC/MS (C₃₉H₄₈FN₇O₄SiS₂) 790 [M+H]⁺; TR 2,64 (LCMS-V-C)

- 15 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,06 (c, J = 7,4, 6,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,34 - 3,22 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17-1,99 (m, 4H), 0,97 - 0,86 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Etapla B: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-{3-[(7-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

- 20 Una solución del producto de la Etapa A (111 mg, 0,14 mmol, 1 eq.) en diclorometano (5 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió ácido trifluoroacético (1,02 mL, 13,4 mmol, 95 eq.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió diclorometano (10 mL) y la solución se enfrió a 0 °C, se lavó con amoníaco acuoso, y la fase orgánica se separó (separador de fases) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 7 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de una goma de color amarillo (79 mg, 0,12 mmol, 85 %).

- 25 **LC/MS** (C₃₃H₃₄FN₇O₃S₂) 660 [M+H]⁺; TR 2,01 (LCMS-V-C)

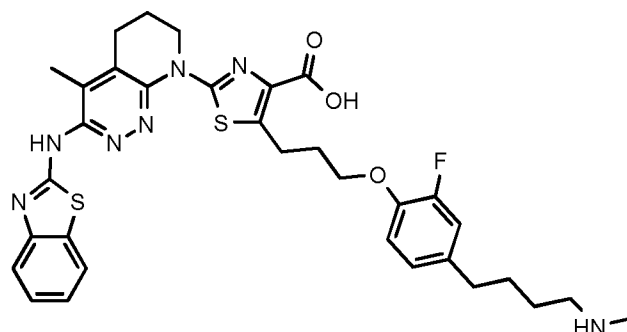
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 4,27 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,34 - 3,22 (m, 6H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 - 2,03 (m, 4H).

Etapla C: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-{3-[(7-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico

- 30 A una solución del producto de la Etapa B (79 mg, 0,12 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (50,2 mg, 1,2 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4,5 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 7N al 0 - 20 % en diclorometano proporcionó un sólido que se trituró con dietil éter, se filtró, se lavó con dietil éter y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (44,4 mg, 0,07 mmol, 57 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₃FN₇O₃S₂: 646,2070, encontrado 646,2103

- 40 **Ejemplo 75:** Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-{3-{2-fluoro-4-[4-(metilamino)butil] fenoxi} propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 5-{3-[4-(4-{{(terc-butoxi)carbonil}(metil)amino)butil}-2-fluorofenoxi]propil}-2-(4-metil-3-{{[(2Z)-3-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

- 5 A una solución del producto de la **Preparación 3b** (50 mg, 0,08 mmol, 1 eq.) en tolueno (5 mL) se le añadió el producto de la **Preparación 4k** (32,7 mg, 0,11 mmol, 1,38 eq.), azodicarboxilato de di-terc-butilo (36,7 mg, 0,16 mmol, 2 eq.) y trifenilfosfina (41,8 mg, 0,16 mmol, 2 eq.), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se repartió entre diclorometano y agua, se separó (separador de fases de PTFE) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0 - 70 % en iso-heptano proporcionó el producto deseado en forma de una goma transparente (45 mg, 0,05 mmol, 62 %).

LC/MS (C₄₅H₆₀FN₇O₆SiS₂) 906 [M+H]⁺; TR 3,51 (LCMS-V-C)

- 15 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,24 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,32 - 2,3 (m, 4H), 3,16 - 3,05 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,17 - 2,01 (m, 4H), 1,51-1,39 (m, 4H), 1,34 (d, J = 16,8 Hz, 9H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapla B: 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H, 7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{2-fluoro-4-[4-(metilamino)butil]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

- 20 Una solución del producto de la Etapa A (45 mg, 0,05 mmol, 1 eq.) en diclorometano (3 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió ácido trifluoroacético (0,61 mL, 7,95 mmol, 160 eq.) y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (40 mL) y la solución se lavó con amoníaco acuoso y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0 - 20 % en diclorometano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (22 mg, 0,03 mmol, 66 %).

- 25 **LC/MS** (C₃₄H₃₈FN₇O₃S₂) 676 [M+H]⁺; TR 1,12 (LCMS-V-B1)

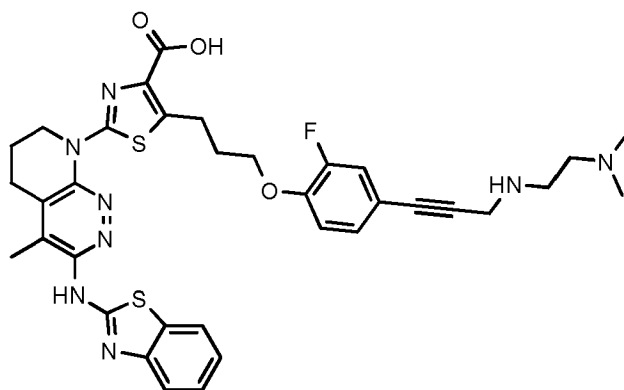
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 6,9, 4,3 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H), 1,41 - 1,30 (m, 2H).

- 30 **Etapla C:** ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-{2-fluoro-4-[4-(metilamino)butil]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

- 35 A una solución del producto de la Etapa B (22 mg, 0,03 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (13,7 mg, 0,33 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (CombiFlash Rf, cartucho de sílice RediSep™ de 4 g) eluyendo con un gradiente de amoníaco metanólico 7N al 0 - 25 % en diclorometano permitió obtener un sólido que se suspendió en acetato de etilo (1,5 mL) y ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano; 54,5 µl, 0,22 mmol, 6,7 eq.). La mezcla se agitó durante 10 min, después los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (11,4 mg, 0,02 mmol, 53 %), en forma de una sal de ácido clorhídrico.

- 40 **HRMS-ESI** (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₇FN₇O₃S₂: 662,2383, encontrado 662,2414

Ejemplo 76: Ácido 2-{3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il) -5-[3-[4-[3-[2-(dimetilamino)etilamino] prop-1-inil] -2-fluorofenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil-[2-(dimetilamino)etil]amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 1,00 g de la **Preparación 3a** (1,66 mmol, 1 eq.) y 413 mg de *N*-[2-(dimetilamino)etil]-*N*-prop-2-inil-carbamato de terc-butilo (1,83 mmol, 1,1 eq.) como el alquino adecuado, el producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,30 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,27 (t a, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,47 (t a, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,82 (s a, 2H), 2,45 (s a, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (cn, 2H), 2,04 (cn, 2H), 1,43 (s, 9H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 155,4, 151,8, 151,4, 151,4, 147,5, 142,4, 136,2, 135, 129,1, 129,1, 119,2, 115,5, 114,8, 82,3, 80,3, 68,3, 56,3, 52,0, 46,4, 46,4, 44,6, 43,1, 30,7, 28,5, 24,2, 23, 19,7, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{ClFN}_6\text{O}_5\text{S}$: 701,2683, encontrado 701,2678.

Etapa B: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil-[2-(dimetilamino)etil]amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General II de Buchwald** partiendo del producto de la *Etapa A* y 1,3- benzotiazol-2-amina, se obtuvo el producto deseado.

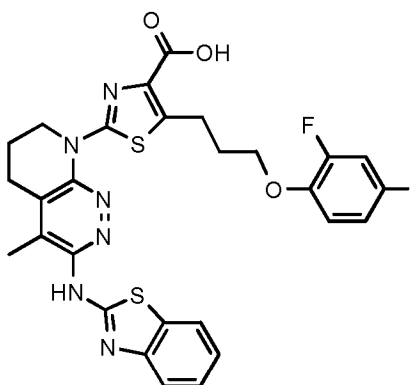
LC-MS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{FN}_8\text{O}_5\text{S}_2$: 815,3, encontrado 815,4.

Etapa C: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[2-(dimetilamino)etilamino]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento general de desprotección e hidrólisis** seguido de una repurificación mediante cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 25 mM en agua : MeCN) partiendo del producto de la *Etapa B*, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{FN}_8\text{O}_3\text{S}_2$: 701,2487, encontrado 701,2483.

Ejemplo 77: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-(2-fluoro-4-iodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]-2-[4-metil-3-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento general de Mitsunobu** partiendo de 2,00 g de la **Preparación 3b** (3,19 mmol, 1 eq.) y 835 mg de **2-fluoro-4-yodo-fenol** (3,51 mmol, 1,1 eq.) como el fenol adecuado, se obtuvieron 2,31 g (rendimiento del 85 %) del producto deseado.

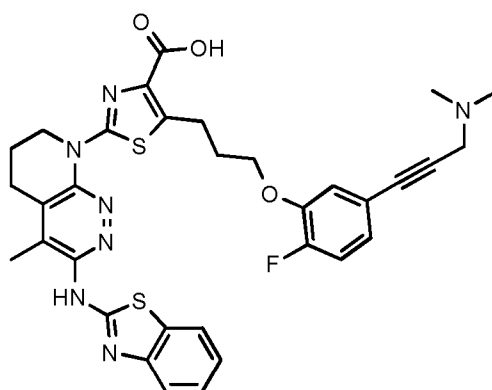
5 **RMN de ^1H** (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,81 (dm, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,45 (dm, 1H), 7,43 (dm, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7 (t, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{FIN}_6\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$: 847,1423, encontrado 847,1396.

Etapla B: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)propil]tiazol-4-carboxílico

10 Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapla A* como el carbamato adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FIN}_6\text{O}_3\text{S}_2$: 703,0452, encontrado 703,0427.

Ejemplo 78: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]-5-[3-[5-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluorofenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



15 **Etapla A:** 5-[3-(2-fluoro-5-yodo-fenoxi)propil]-2-[4-metil-3-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

20 Usando el **Procedimiento general de Mitsunobu** partiendo de 390 mg de la **Preparación 3b** (0,622 mmol, 1 eq.) y 177 mg de **2-fluoro-5-yodo-fenol** (0,746 mmol, 1,2 eq.) como el fenol adecuado, se obtuvieron 416 mg (rendimiento del 79 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,81 (dm, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 (dm, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FIN}_6\text{O}_3\text{S}_2$: 847,1423, encontrado 847,1416.

25 **Etapla B:** 5-[3-[5-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-metil-3-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

30 Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 310 mg del producto de la *Etapla A* (0,366 mmol, 1,0 eq.) y 91 mg de *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amina (1,10 mmol, 3 eq.) como el acetileno adecuado, se obtuvieron 251 mg (rendimiento del 85 %) del producto deseado.

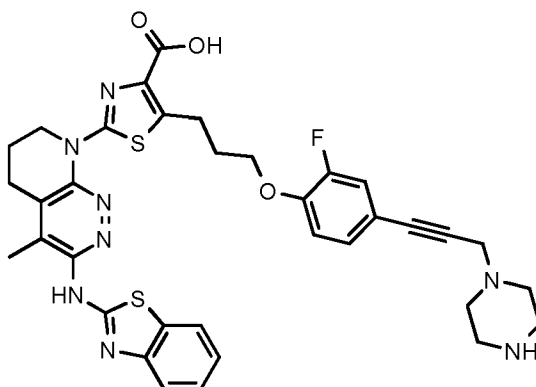
RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,81 (dm, 1H), 7,43 (dm, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$: 802,3035, encontrado 802,3028.

35 **Etapla C:** ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[5-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapla B* como el carbamato adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 658,2064, encontrado 658,2045.

Ejemplo 79: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-piperazin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapla A: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-(3-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

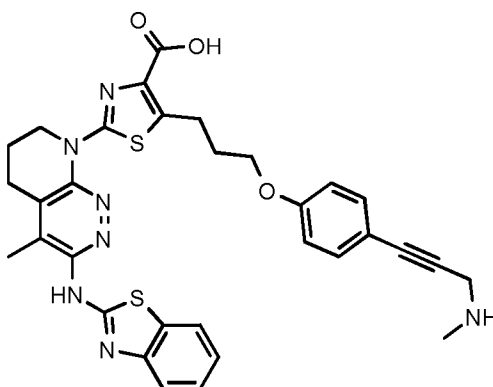
Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica catalizada por plata** partiendo de la **Preparación 3c**, paraformaldehído como el aldehído y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como la amina secundaria adecuada, se obtuvo el producto deseado.

Etapla B: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-piperazin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

La mezcla del producto de la **Etapla A** (207 mg, 0,25 mmol) y HFxPyr (2,5 mmol, 10 eq.) en acetonitrilo (4,3 mL) se agitó a 60 °C durante 2,5 h. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice de 24 g usando DCM y MeOH (NH₃) como eluyentes para proporcionar 143 mg (79 %) del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₆FN₈O₃S₂: 699,2330, encontrado 699,2322.

Ejemplo 80: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]-5-[3-[4-(3-(metilamino)prop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 5-[3-(4-yodofenoxi)propil]-2-[4-metil-3-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento general de Mitsunobu** partiendo de 313 mg de la **Preparación 3b** (0,50 mmol, 1,0 eq.) y 110 mg de 4-yodo-fenol (0,50 mmol, 1,0 eq.) como el fenol adecuado, se obtuvieron 328 mg (rendimiento del 63 %) del producto deseado.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,81 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,81 (d, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,1 (cn, 2H), 2,04 (cn, 2H), 0,9 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 138,5, 127,1, 123,3, 123,1, 117,8, 111,8, 73, 67,3, 66,7, 52,0, 46,4, 31,1, 23,8, 23,2, 20,4, 17,8, 13,0, -0,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₄₂IN₆O₄S₂Si: 829,1517, encontrado 829,1517.

Etapla B: 5-[3-[4-(3-terc-butoxicarbonil(metil)amino)prop-1-inil]fenoxi]propil]-2-[4-metil-3-[(Z)-[3-(2-

trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

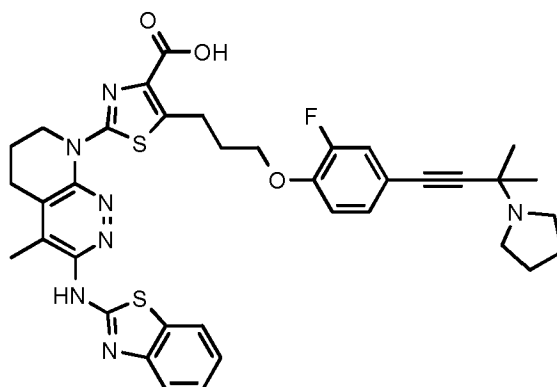
Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 3304 mg del producto de la *Etapa A* (0,294 mmol, 1,0 eq.) y 100 mg de *N-metil-N-prop-2-inil-carbamato de terc-butilo* (0,588 mmol, 2 eq.) como el acetileno adecuado, se obtuvieron 172 mg (rendimiento del 67 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 6,96 (d, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,2 (s a, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,84 (s a, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (cn, 2H), 2,04 (cn, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 133,5, 127,1, 123,3, 123,1, 115,3, 111,8, 72,9, 67,3, 66,7, 52,0, 46,3, 38,6, 33,7, 31,0, 28,5, 23,8, 23,2, 20,3, 17,8, 13,0, -0,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 870,3497, encontrado 870,349.

***Etapa C:* ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico**

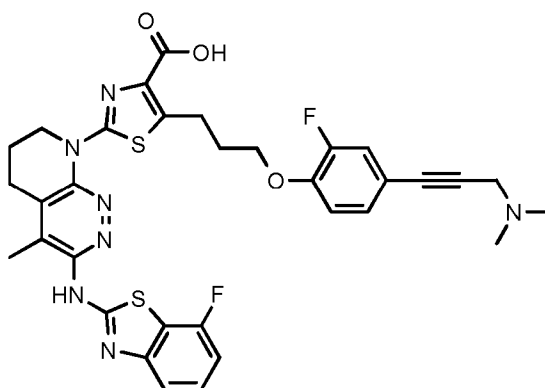
Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa B* como el carbamato adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 626,2002, encontrado 626,2004.

***Ejemplo 81:* Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-metil-3-pirrolidin-1-il-but-1- inil)fenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico**

Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica catalizada por plata** partiendo de la **Preparación 3c**, acetona como la cetona y pirrolidina como la amina secundaria adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 712,2534, encontrado 712,2522.

Ejemplo 82:* Ácido 5-[3-[4-[3-(Dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il] tiazol-4-carboxílico**Etapa A:* 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 500 mg de la **Preparación 3a** (0,80 mmol, 1,0 eq.) y 100 mg de *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amina (1,2 mmol, 1,5 eq.) como el acetileno adecuado, se obtuvieron 254 mg (rendimiento del 50 %) del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃OCIFN₅O₃S: 558,1736, encontrado 558,1729.

5 **Etapa B:** 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General II de Buchwald** partiendo de 254 mg del producto de la *Etapa A* (0,45 mmol, 1,0 eq.) y 153 mg de 7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina (0,91 mmol, 2,0 eq.), se obtuvieron 161 mg (rendimiento del 51 %) del producto deseado.

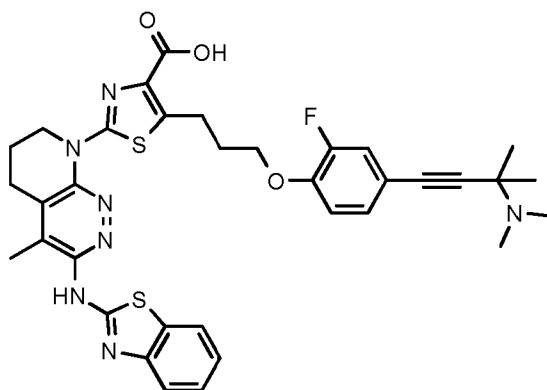
10 **RMN de ¹H** (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,59 (s a, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 4,26 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,13 (cn, 2H), 2,04 (cn, 2H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 163,2, 157,0, 155,7, 151,6, 150,4, 149,1, 148,8, 147,5, 141,6, 134,9, 129,0, 128,3, 128,0, 127,9, 119,3, 117,2, 115,5, 115,0, 113,6, 108,4, 84,8, 84,3, 68,3, 51,8, 48,0, 46,4, 43,9, 30,8, 23,9, 22,9, 20,2, 12,8; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₄F₂N₇O₃S₂: 690,2127, encontrado 690,2110.

15 **Etapa C:** ácido 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Desprotección e Hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa B* como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

20 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₁FN₇O₃S₂: 676,1970, encontrado 676,1958.

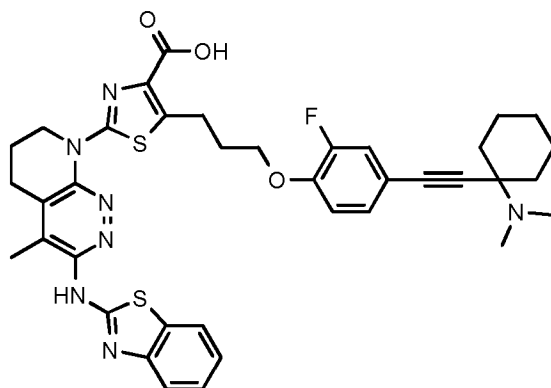
Ejemplo 83: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)-3-metil-but-1-inil]-2-fluorofenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



25 Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica catalizada por plata** partiendo de la **Preparación 3c**, acetona como la cetona y dimetil amina como la amina secundaria adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₇FN₇O₃S₂: 686,2377, encontrado 686,2361.

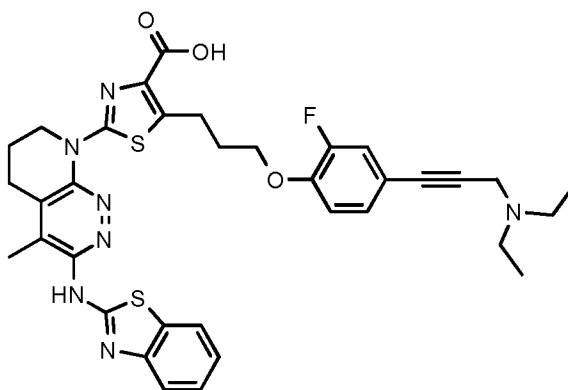
Ejemplo 84: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[2-[1-(dimetilamino)ciclohexil]etnil]-2-fluorofenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica catalizada por plata** partiendo de la **Preparación 3c**, ciclohexanona como la cetona y dimetilamina como la amina secundaria adecuada, se obtuvo el producto deseado.

5 **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calculado para $C_{38}H_{41}FN_7O_3S_2$: 726,2690, encontrado 726,2676.

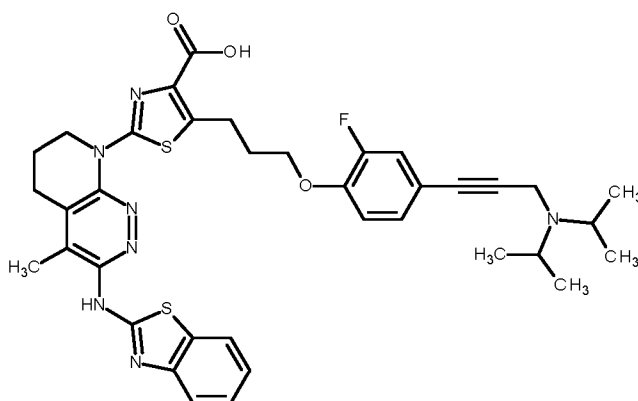
Ejemplo 85: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dietilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica catalizada por plata** partiendo de la **Preparación 3c**, paraformaldehído como el aldehído y dietilamina como la amina secundaria adecuada, se obtuvo el producto deseado.

10 **HRMS-ESI (m/z):** $[M+H]^+$ calculado para $C_{35}H_{37}FN_7O_3S_2$: 686,2377, encontrado 686,2386.

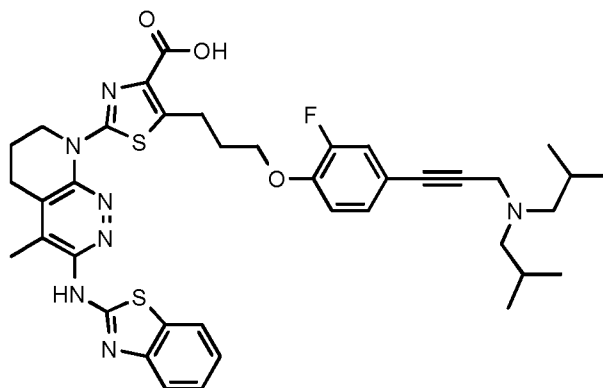
Ejemplo 86: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(diisopropilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica catalizada por plata** partiendo de la **Preparación 3c**, paraformaldehído como el aldehído y diisopropilamina como la amina secundaria adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{37}H_{41}FN_7O_3S_2$: 714,2690, encontrado 714,2681.

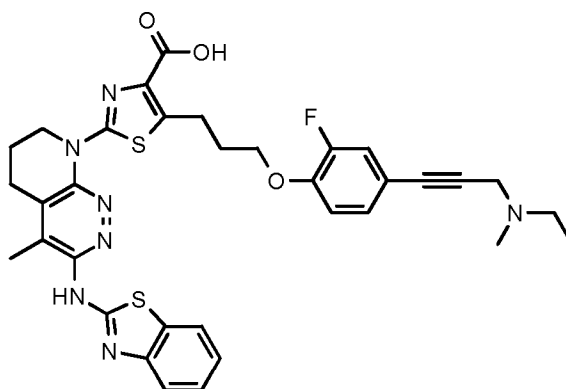
- 5 **Ejemplo 87:** Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(diisobutilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



- 10 Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica catalizada por plata** partiendo de la **Preparación 3c**, paraformaldehído como el aldehído y *N*-isobutil-2-metil-propan-1-amina como la amina secundaria adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{39}H_{45}FN_7O_3S_2$: 742,3003, encontrado 742,3001.

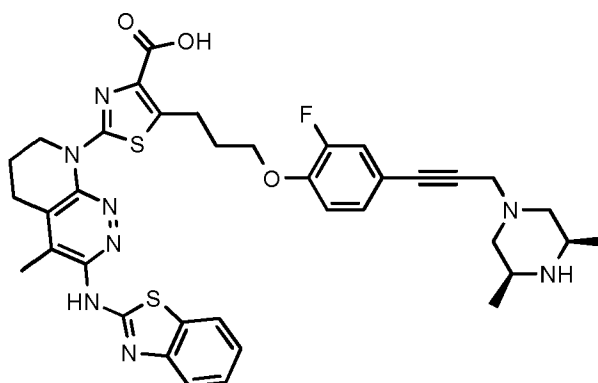
- Ejemplo 88:** Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il] -5-[3-[4-[3-[etil(metil)amino] prop-1-inil] -2-fluorofenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



- 15 Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica catalizada por plata** partiendo de la **Preparación 3c**, paraformaldehído como el aldehído y *N*-metiletanamina como la amina secundaria adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{34}H_{35}FN_7O_3S_2$: 672,2221, encontrado 672,2206.

- 20 **Ejemplo 89:** Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]prop-1-inil] -2-fluorofenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



Etapa A: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[(3R,5S)-4-terc-butoxicarbonil-3,5-dimetil-piperazin-1-il]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento general de preparación de amina propargílica catalizada por plata** partiendo de la **Preparación 3c**, paraformaldehído como el aldehído y (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como la amina secundaria adecuada, se obtuvieron 215 mg (rendimiento del 62 %) del producto deseado.

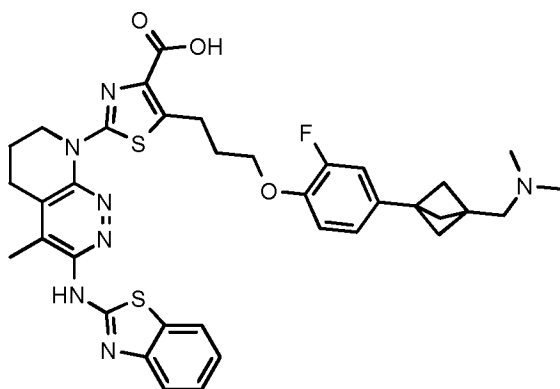
RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,88 (dm, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,2 (dm, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,62/2,25 (dd+dd, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,19 (d, 6H); HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₂H₄₈FN₈O₅S₂: 827,3167, encontrado 827,3186.

Etapa B: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento general de desprotección e hidrólisis** (sin hidrólisis LiOH x H₂O) partiendo del producto de la Etapa A como el carbamato adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₄₀FN₈O₃S₂: 727,2643, encontrado 727,2641.

Ejemplo 90: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[1-[(dimetilamino)metil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 5-[3-[4-[1-[(dimetilamino)metil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-metil-3-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** partiendo de la **Preparación 4a** y la **Preparación 3b** como el alcohol adecuado, el producto en bruto deseado se aisló y se transfirió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₃H₅₅FN₇O₄S₂Si: 844,3505, encontrado 844,3485.

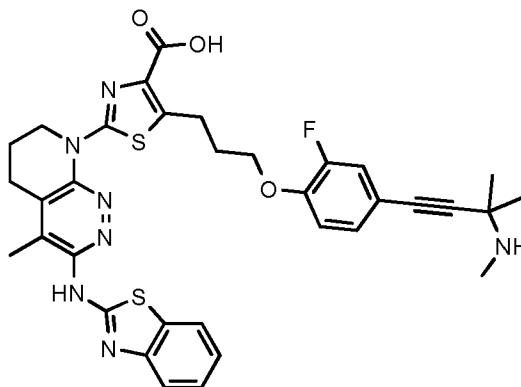
Etapa B: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[1-[(dimetilamino)metil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento general de desprotección e hidrólisis** seguido de una repurificación mediante

cromatografía preparativa en fase inversa (C18, NH₄HCO₃ 25 mM en agua : MeCN) partiendo del producto de la **Etapla A**, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₉FN₇O₃S₂: 700,2534, encontrado 700,2515.

5 **Ejemplo 91:** Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il] -5-[3-[2-fluoro-4-[3-metil-3-(metilamino)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[2-fluoro-4-[3-metil-3-(metilamino)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

10 Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de la **Preparación 3a** y N,2-dimetilbut-3-in-2-amina, se obtuvieron 417 mg del producto deseado.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,23 (dd, 1 H), 7,16 (dd, 1 H), 7,12 (t, 1 H), 4,26 (t, 2 H), 4,11 (t, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,25 (t, 2 H), 2,89 (t, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,1 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,34 (s, 6 H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 163,1, 151,3, 136,2, 129,1, 128,9, 119,1, 115,4, 93,7, 81,5, 68,2, 52, 51, 46,4, 30,7, 30,4, 29, 24,2, 23, 19,7, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₂ClFN₅O₃S: 572,1898; encontrado: 572,1888.

15 **Etapla B:** 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-metil-3-(metilamino)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General II de Buchwald** partiendo del producto de la *Etapla A* y 1,3- benzotiazol-2-amina, se obtuvieron 77 mg del producto deseado.

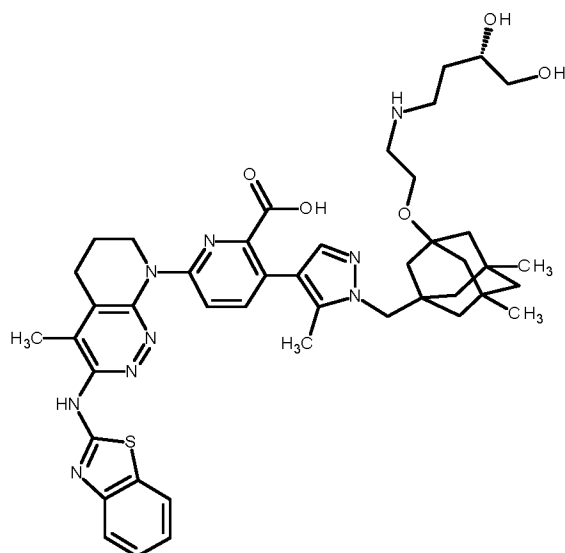
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₇FN₇O₃S₂: 686,2383; encontrado 686,2380

20 **Etapla C:** ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-metil-3-(metilamino)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento general de hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapla B*, se obtuvieron 22 mg del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₅FN₇O₃S₂: 672,2227; encontrado: 672,2224.

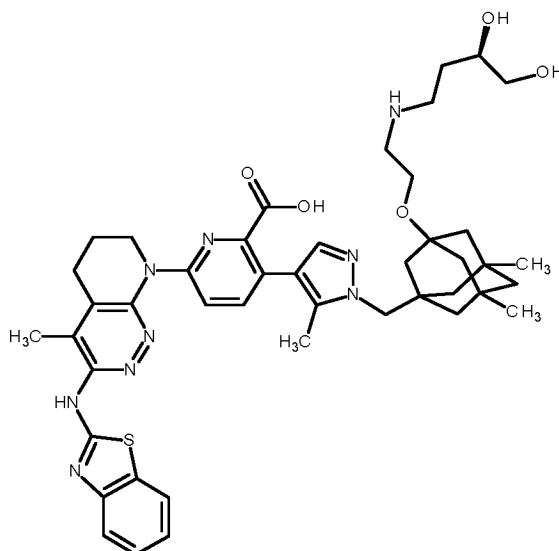
25 **Ejemplo 92:** Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-3-(1-{[3-(2-[(3S)-3,4-dihidroxibutil]amino)etoxi]-5,7-dimetiladamantan-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 2-[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina como la amina adecuada, se obtuvo un compuesto con una amina dihidroxiprotegida. La hidrólisis con una solución de HCl al 10 % (ta, 1 h) y la purificación mediante HPLC preparativa (usando acetonitrilo y solución acuosa 5 mM de NH₄HCO₃ como eluyentes) proporcionaron el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₅N₉O₅: 822,4125, encontrado: 822,4120.

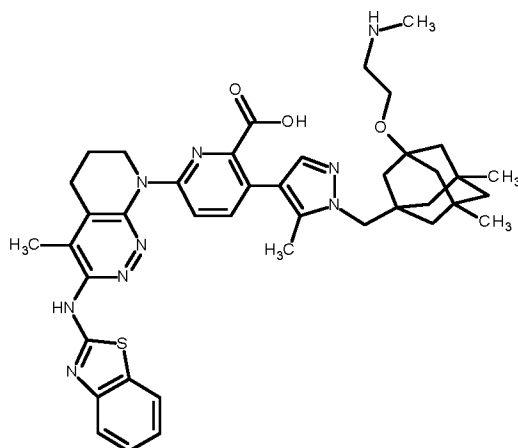
Ejemplo 93: Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il}-3-(1-[[3-(2-[[[(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]amino]etoxi)-5,7-dimetiladamantan-1-il]metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina como la amina adecuada, se obtuvo un compuesto con una amina dihidroxiprotegida. La hidrólisis con una solución de HCl al 10 % (ta, 1 h) y la purificación mediante HPLC preparativa (usando acetonitrilo y solución acuosa 5 mM de NH₄HCO₃ como eluyentes) proporcionaron el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₆N₉O₅S: 822,4125, encontrado: 822,4124.

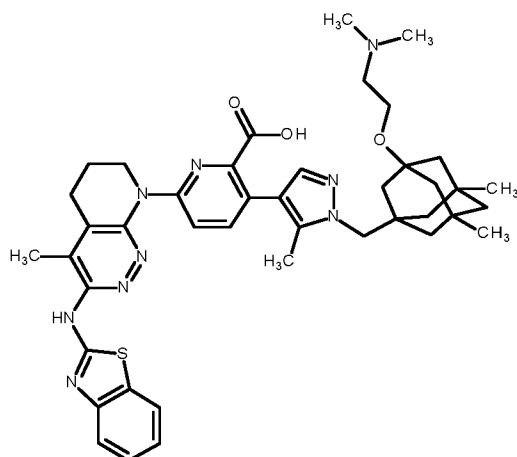
Ejemplo 94: Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il}-3-[1-((3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]adamantan-1-il)metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y metilamina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₁H₅₀N₉O₃S: 748,3757, encontrado: 748,3746.

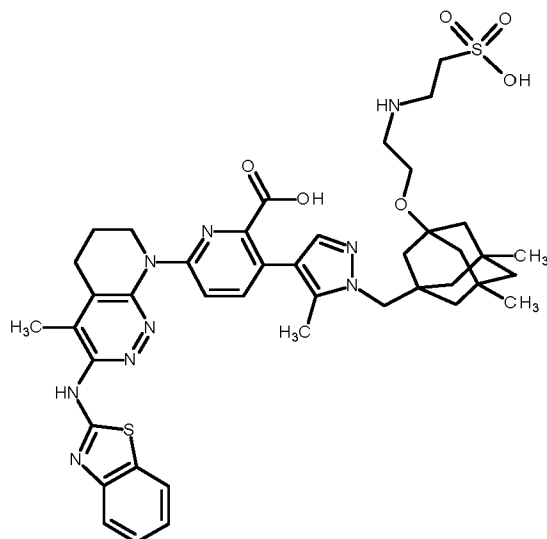
- 5 **Ejemplo 95:** Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il}-3-[1-({3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetiladamantan-1-il}metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y dimetilamina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

- 10 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₂H₅₂N₉O₃S: 762,3914, encontrado: 762,3912.

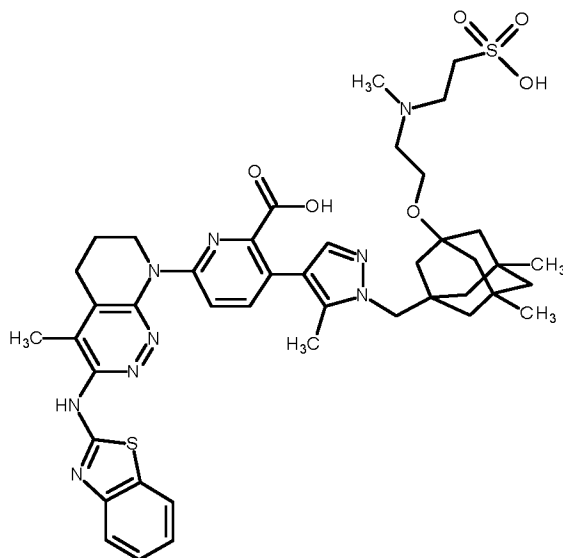
Ejemplo 96: Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il}-3-{1-[(3,5-dimetil-7-2-[(2-sulfoetil)amino]etoxi)adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}piridina-2-carboxílico



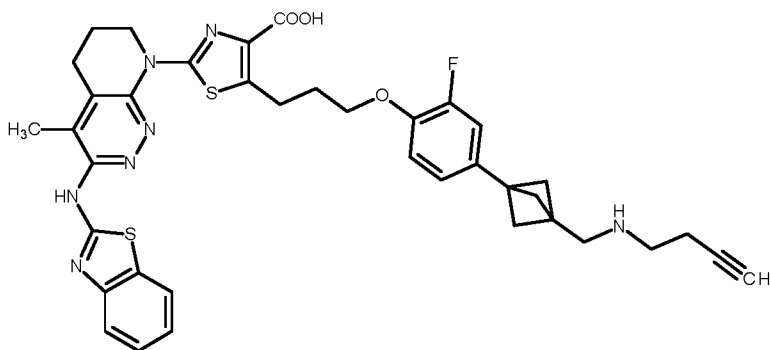
Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y taurina como la amina adecuada, y K_2CO_3 (10 eq.) como base durante la etapa de sustitución, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{42}H_{52}N_9O_6S_2$: 842,3482, encontrado: 842,3487.

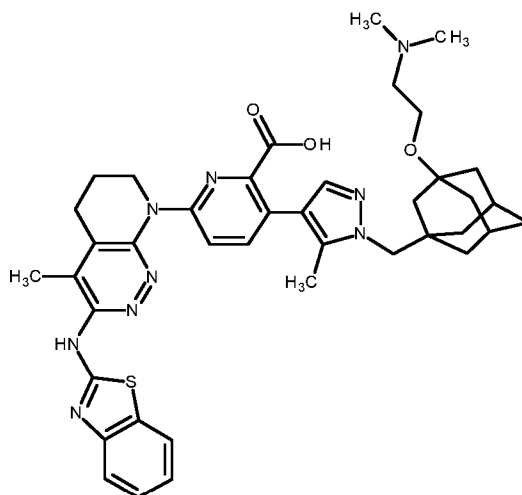
- 5 **Ejemplo 97:** Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-3-{1-[(3,5-dimetil-7-{2-[metil(2-sulfoetil)amino]etoxi}adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridina-2-carboxílico



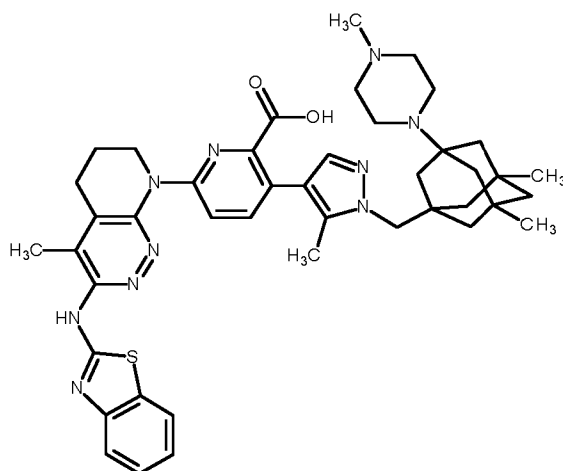
- Ejemplo 98:** Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-5-{3-[4-(3-[[[but-3-in-1-il)amino]metil]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]-2-fluorofenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico



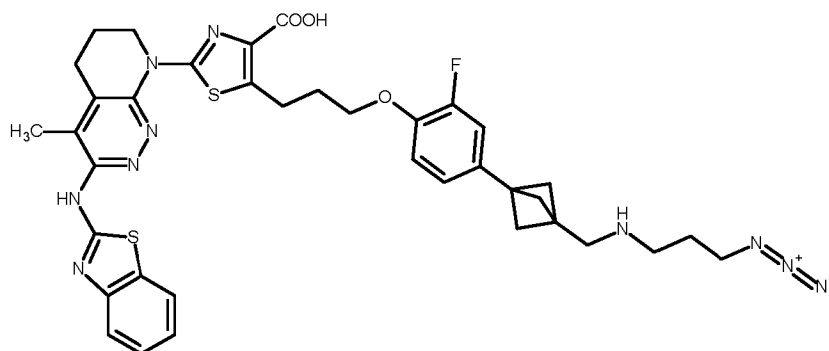
Ejemplo 99: Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il}-3-[1-({3-[2-(dimetilamino)etoxi]adamantan-1-il}metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



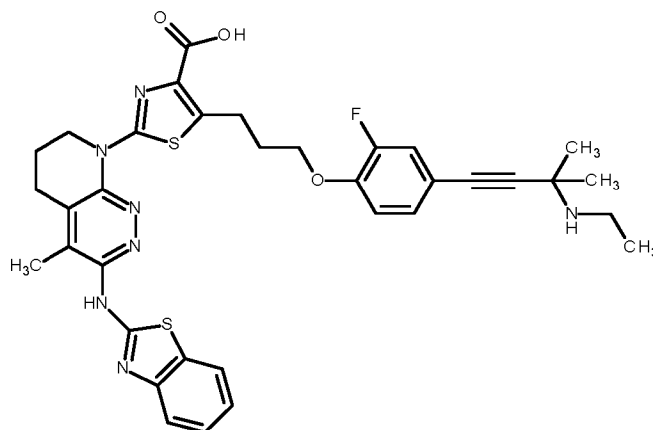
5 **Ejemplo 100:** Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il}-3-[1-({3-[5,5-dimetil-7-(4-metilpiperazin-1-il)adamantan-1-il]metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Ejemplo 101: Ácido 5-{3-[4-(3- {(3-azidopropil)amino} metil) biciclo [1.1.1] pentan-1-il)-2 fluorofenoxi]propil}-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-c] piridazin-8(5*H*)-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico



10 **Ejemplo 102:** Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il}-5-(3-{4-[3-(etilamino)-3-metilbut-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 5-[3-[4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-but-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]-2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 1,00 g del producto de la **Preparación 3a** (1,66 mmol) y 330 mg (1,1 eq.) de *N*-(1,1-dimetilprop-2-inoil)carbamato de *terc*-butilo como el alquino adecuado, se obtuvieron 742 mg (68 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,17 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,26 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,1 (cn, 2H), 2,04 (cn, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,40 (s, 9H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 155,4, 151,7, 151,5, 151,3, 147,1, 142,5, 136,2, 134,9, 129,1, 128,7, 118,9, 115,7, 115,4, 94,2, 79,3, 78,7, 68,2, 52,0, 47,1, 46,4, 30,7, 29,8, 28,7, 24,2, 23,1, 19,7, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₈ClFN₅O₅S: 658,2266, encontrado: 658,2245

Etapa B: 5-[3-[4-(3-amino-3-metil-but-1-inil)-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

La mezcla del producto de la **Etapa A** (740 mg, 1,12 mmol) y HFPyr (3 eq.) en acetonitrilo (5 mL/mmol) se agitó a 50 °C durante 1 h. Después los compuestos volátiles se retiraron, la purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, usando EtOAc y MeOH (NH₃) como eluyentes) proporcionó 560 mg (89 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,18 (dd, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,35 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 128,6, 118,9, 115,3, 98,1, 78,4, 68,2, 52,0, 46,3, 46,3, 32,3, 30,7, 24,2, 23,1, 19,7, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₀OCIFN₅O₃S: 558,1742, encontrado: 558,1730.

Etapa C: 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[4-[3-(etilamino)-3-metil-but-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

La mezcla del producto de la **Etapa B** (550 mg, 0,98 mmol), *N*-etil-*N*-isopropil-propan-2- amina (0,52 mL, 3 eq.) y yodoetano (0,12 mL, 1,5 eq.) en *N,N*-di metil formamida (5 mL/mmol) se agitó a ta durante 3 h. Después, los compuestos volátiles se retiraron, el intermedio en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, usando EtOAc y MeOH (NH₃) como eluyentes) para proporcionar 570 mg (99 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,07 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (cn, 2H), 2,05 (cn, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,26 (t, 3H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 155,4, 151,7, 151,4, 151,3, 148,2, 142,4, 136,3, 135,0, 129,4, 129,1, 119,5, 115,5, 113,2, 86,8, 85,3, 68,3, 53,8, 52,0, 46,4, 38,2, 30,7, 26,5, 24,2, 23,1, 19,8, 15,7, 12,2; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₄ClFN₅O₃S: 586,2055, encontrado: 586,2048.

Etapa D: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(etilamino)-3-metil-but-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General I de Buchwald** partiendo de 570 mg del producto de la **Etapa C** (0,98 mmol) y 292 mg (2 eq.) de 1,3-benzotiazol-2-amina, se obtuvieron 420 mg (61 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,98 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,29 (dm, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,26 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (t, 3H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₉FN₇O₃S₂: 700,2540, encontrado: 700,2532.

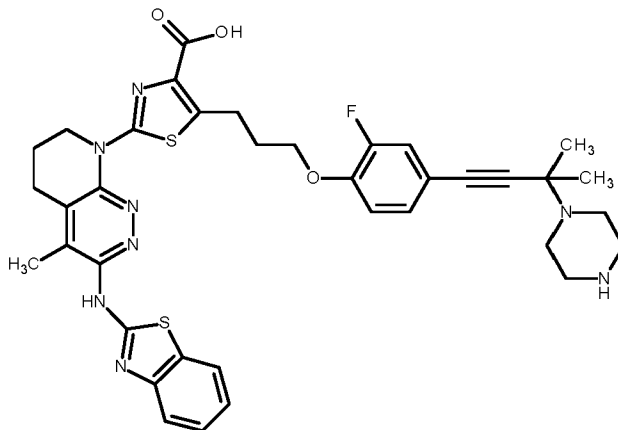
Etapa E: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-

(etilamino)-3-metil-but-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

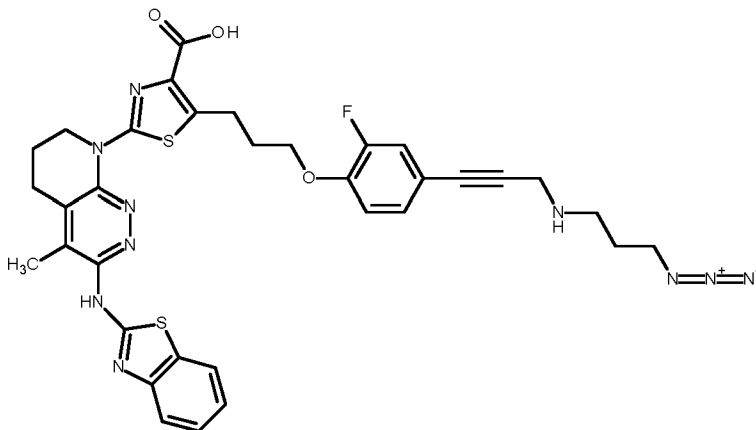
Al producto de la *Etapla D* (420 mg, 0,60 mmol) en una mezcla 2:1 de 1,4-dioxano y agua (7,5 mL/mmol) se le añadieron 50 mg (2 eq.) de LiOH x H₂O, y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. Después de la retirada de los compuestos volátiles, la purificación mediante cromatografía de preparación en fase inversa (C18, TFA al 0,1 % en agua: MeCN) proporcionó 33 mg (8 %) del compuesto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₇FN₇O₃S₂: 686,2383, encontrado: 686,2378.

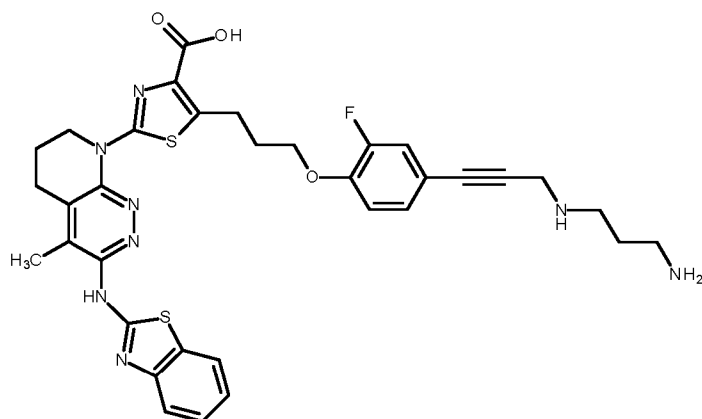
Ejemplo 103: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-metil-3-(piperazin-1-il)but-1-in-1-il] fenoxi} propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



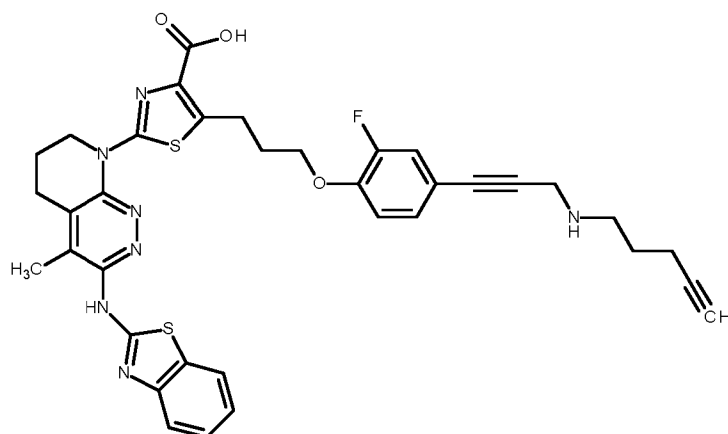
Ejemplo 104: Ácido 5-[3-(4-{3-[(3-azidopropil)amino]prop-1-in-1-il}-2-fluorofenoxi)propil]-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7- dihidropirido [2,3-c] piridazin-8(5*H*)-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



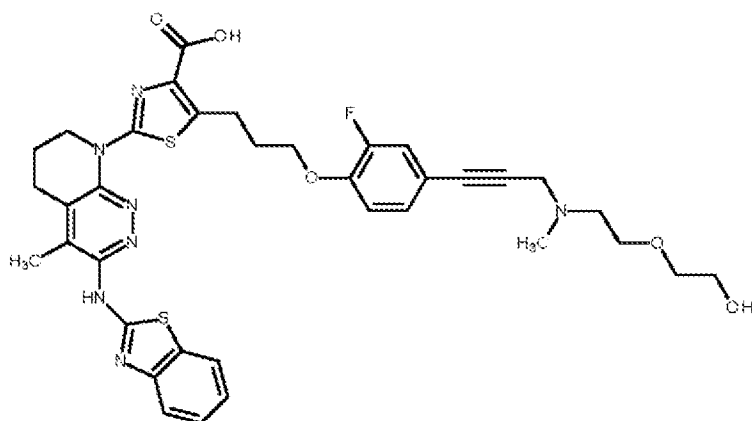
Ejemplo 105: Ácido 5-[3-(4-{3-[(3-aminopropil)amino]prop-1-in-1-il}-2-fluorofenoxi)propil]-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7- dihidropirido [2,3-c] piridazin-8(5*H*)-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico



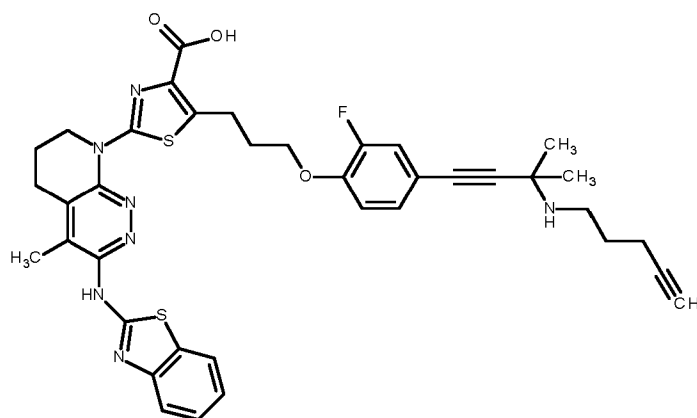
Ejemplo 106: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c] piridazin-8(5*H*)-il}-5-[3-(2-fluoro-4- {3-[(pent-4-in-1-il)amino] prop-1-in-1- il} fenoxy)propil] -1,3-tiazol-4-carboxílico



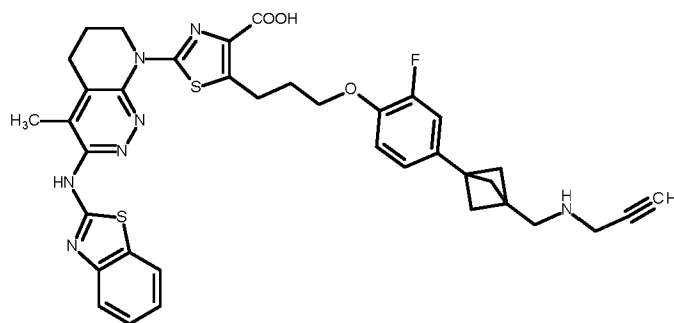
5 **Ejemplo 107:** Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il}-5-{3-[2-fluoro-4-(3-{[2-(2-hidroxietoxi)etil](metil)amino} prop-1-in-1-il)fenoxy]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico



Ejemplo 108: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c] piridazin-8(5*H*)-il}-5-[3-(2-fluoro-4- {3-metil-3-[(pent-4-in-1-il)amino] but-1-in-1- il} fenoxy)propil] -1,3-tiazol-4-carboxílico

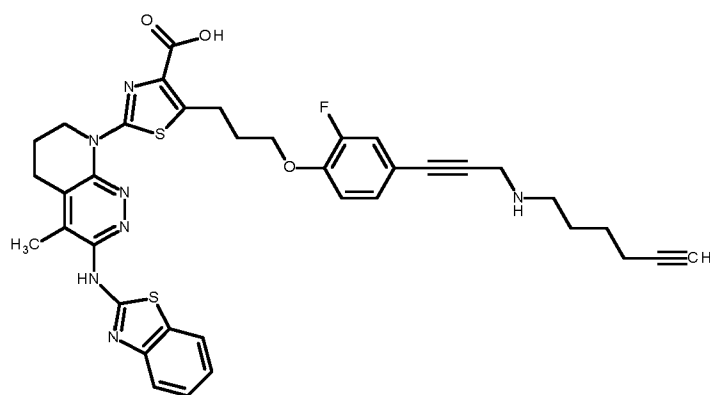


Ejemplo 109: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il}-5-{3-[2-fluoro-4-(3-{[(prop-2-in-1-il)amino]metil}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico



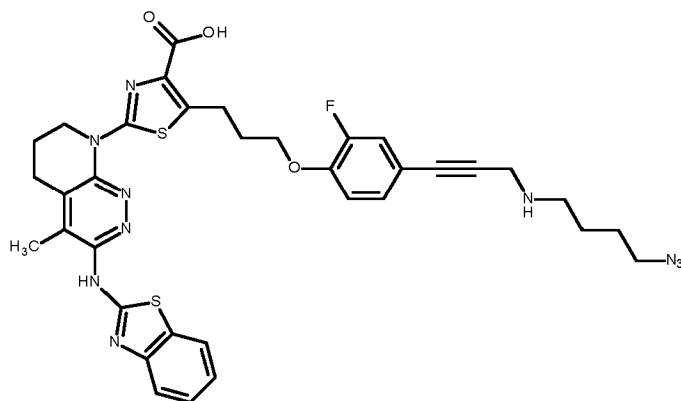
5

Ejemplo 110: ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il}-5-{3-[2-fluoro-4-{3-[(hex-5-in-1-il)amino]prop-1-in-1-il} fenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

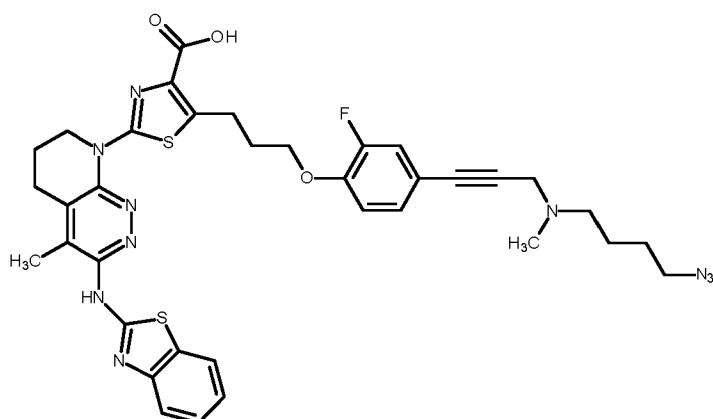


10

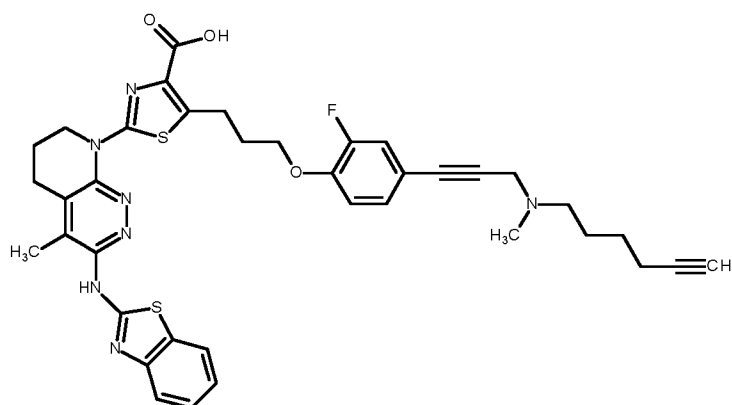
Ejemplo 111: Ácido 5-[3-(4-{3-[(4-azidobutil)amino]prop-1-in-1-il}-2-fluorofenoxi)propil)-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



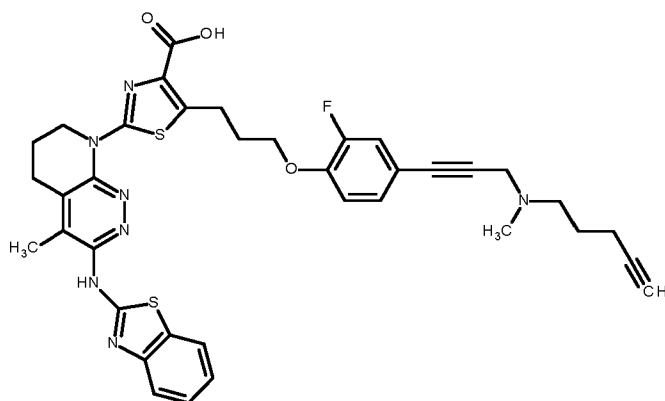
Ejemplo 112: Ácido 5-[3-(4-{3-[(4-azidobutyl)(metil)amino]prop-1-in-1-il}-2-fluorofenoxi)propil]-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7- dihidropirido [2,3-*c*] piridazin-8(5*H*)-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



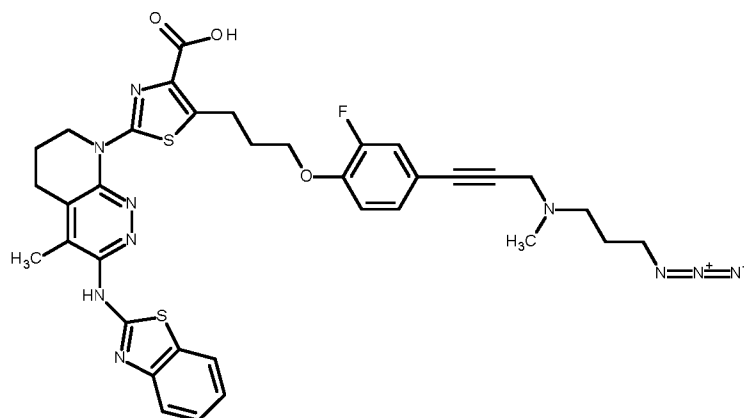
5 **Ejemplo 113:** Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il}-5-[3-(2-fluoro-4-{3-[(hex-5-in-1-il)(metil)amino]prop-1-in-1- il} fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



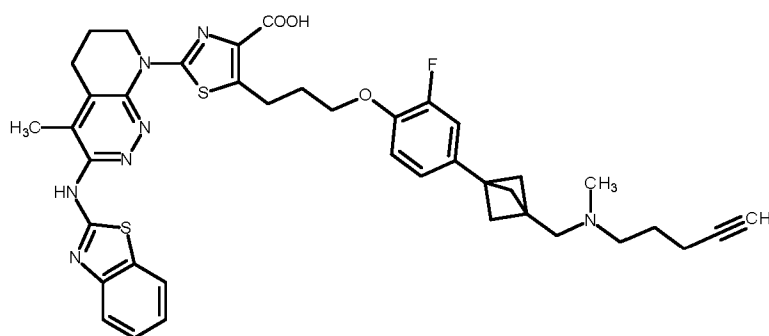
Ejemplo 114: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*] piridazin-8(5*H*)-il}-5-[3-(2-fluoro-4- {3-[metil (pent-4-in-1-il)amino] prop-1-in-1-il} fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



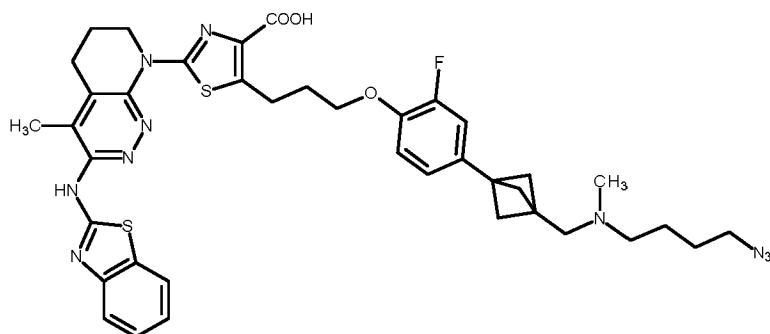
Ejemplo 115: Ácido 5-[3-(4-{3-[(3-azidopropil)(metil)amino]prop-1-in-1-il}-2-fluorofenoxi)propil]-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7- dihidropirido [2,3-c] piridazin-8(5*H*)-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



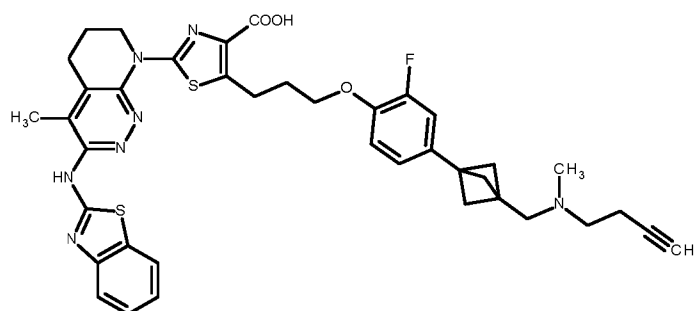
5 **Ejemplo 116:** Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5*H*)-il}-5-{3-[2-fluoro-4-(3-{[metil(pent-4-in-1-il)amino]metil}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico



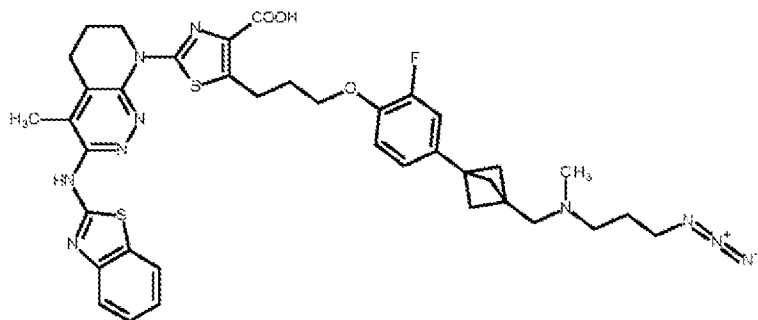
10 **Ejemplo 117:** Ácido 5-[3-(4-{3-[(4-azidobutil)(metil)amino]metil}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-fluorofenoxi]propil]-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7- dihidropirido [2,3-c] piridazin-8(5*H*)-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico



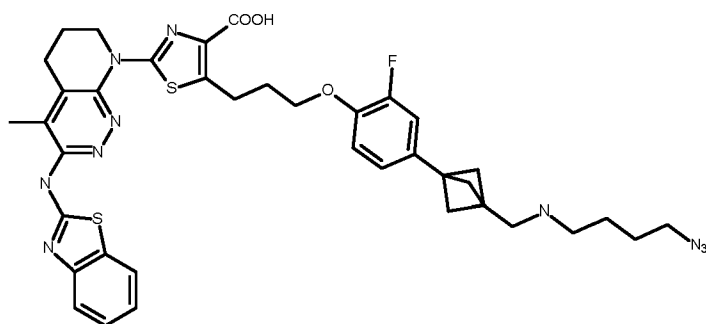
Ejemplo 118: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il}-5-{3-[4-(3-[[*trans*-(but-3-in-1-il)(metil)amino]metil]biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-fluorofenoxi]propil}-1,3- tiazol-4-carboxílico



5 **Ejemplo 119:** Ácido 5-{3-[4-(3-[[3-azidopropil](metil)amino]metil]biciclo[1.1.1] pentan-1- il)-2-fluorofenoxi]propil}-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*] piridazin-8(5*H*)-il}-1,3- tiazol-4-carboxílico

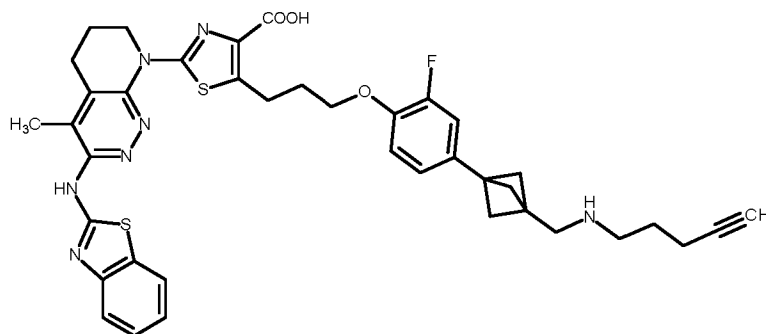


10 **Ejemplo 120:** Ácido 5-{3-[4-(3-[[4-azidobutil]amino]metil]biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2 fluorofenoxi]propil}-2-{3- [(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido [2,3-*c*] piridazin-8(5*H*)-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico

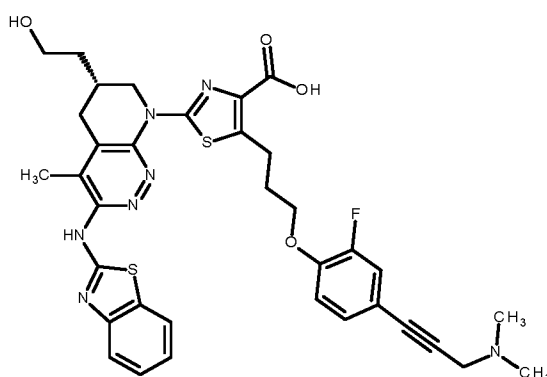


Ejemplo 121: Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il}-5-{3-[2-

fluoro-4-(3-[[[(pent-4-in-1-il)amino]metil]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]fenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

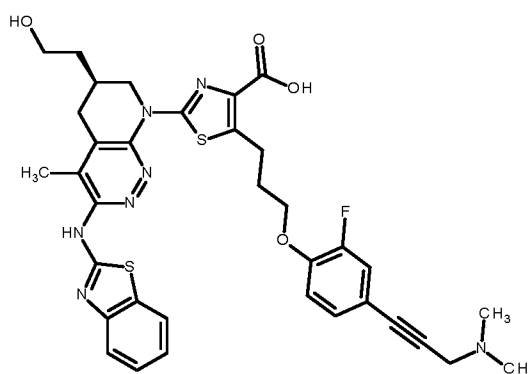


Ejemplo 122: Ácido 2-[(6*R*)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-(2-hidroxietil)-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



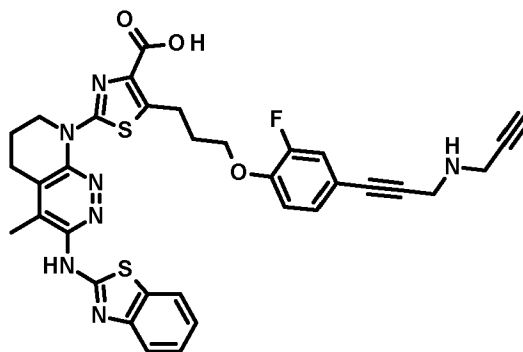
5

Ejemplo 123: Ácido 2-[(6*S*)-3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6-(2-hidroxietil)-4-metil-6,7- dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



Ejemplo 124: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(prop-2-inilamino)prop-1- inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

10



Etapa A: 5-[3-[2-fluoro-4-[3-(prop-2-inilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]-2-[4-metil-3-[(Z)-[3-(2-trimetilsililetoximetil)-1,3-benzotiazol-2-iliden]amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

- 5 Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo del producto del **Ejemplo 77**, *Etapa A* (2,30 g, 2,71 mmol, 1,0 eq.) y 1,26 g de λ -prop-2-inilprop-2-in-1-amina (13,58 mmol, 5 eq.) como el acetileno adecuado, se obtuvieron 793 mg (36 %) del producto deseado.

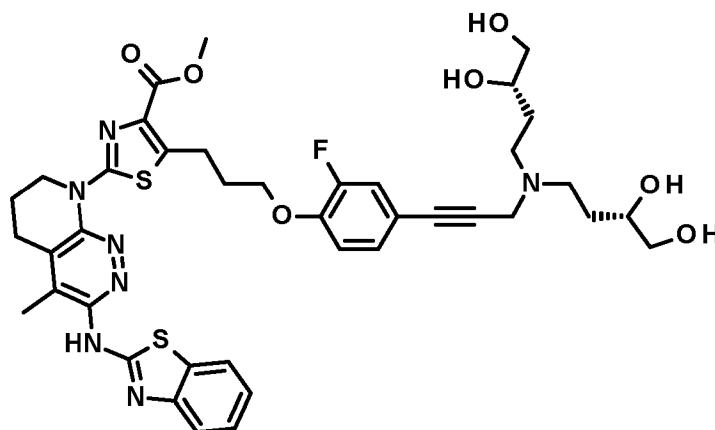
LC/MS ($C_{41}H_{47}FN_7O_4S_2Si$) 812 $[M+H]^+$.

10 **Etapa B:** ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(prop-2-inilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento general de desprotección e hidrólisis** partiendo del producto de la *Etapa A* (900 mg, 1,10 mmol), se obtuvieron 222 mg (30 %) del producto deseado.

15 **RMN de 1H** (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,48 (a., 1H), 7,37 (t, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,27 (a., 2H), 4,14 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,09 (t, 1H), 2,87 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,03 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 128,9, 126,5, 122,5, 122,3, 119,2, 115,5, 87,8, 82,8, 82,2, 74,5, 68,5, 46,3, 37,2, 36,6, 31,0, 23,9, 23,1, 20,3, 12,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{34}H_{31}FN_7O_3S_2$: 668,1914, encontrado: 668,1907.

Ejemplo 125: Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-(3-bis[(3S)-3,4-dihidroxibutil]amino)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico



20 **Etapa A:** 5-[3-[4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

25 Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 3,00 g de la **Preparación 3a** (5,0 mmol) y 1,55 g de *N*-prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (2 eq.) como el acetileno adecuado, se obtuvieron 2,79 g del producto deseado (89 %).

RMN de 1H (500 MHz, $dmso-d_6$) δ ppm 7,34 (t a, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,17 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,95 (d a, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); **RMN de ^{13}C** (500 MHz, $dmso-d_6$) δ ppm 128,9, 119,1, 115,4, 68,2, 51,9, 46,3, 30,7, 30,5, 28,7, 24,1, 23,0, 19,7, 15,7; **HRMS-**

ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₄ClFN₅O₅S: 630,1953, encontrado 630,1945.

Etapla B: 5-[3-[4-(3-aminoprop-1-inil)-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

La mezcla del producto de la Etapa A (2,19 g, 3,47 mmol), piridina y fluoruro de hidrógeno (1:1) (3,44 g, 10,0 eq.) en MeCN (17,3 mL) se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM y MeOH (NH₃ al 1,2 %) como eluyentes) proporcionó el producto deseado (1,81 g, 98,5 %).

RMN de ¹H (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm 7,26 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,36 (NH₃⁺, a., 3H), 4,25 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,04 (m, 2H); **RMN de ¹³C** (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm 163,1, 155,3, 151,7, 151,5, 151,3, 147,4, 142,5, 136,1, 136,1, 134,9, 128,9, 119,1, 115,5, 115,2, 89,2, 81,9, 68,2, 51,9, 46,3, 31,1, 30,7, 24,2, 23,0, 19,7, 15,7; **HRMS-ESI (m/z):** [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₆ClFN₅O₃S: 530,1429, encontrado 530,1410.

Etapla C: (4S)-4-(2-yodoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolane

A la mezcla de PPh₃ (11,84 g, 2,2 eq.), imidazol (3,07 g, 2,2 eq.) y 2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol (2,92 mL, 20,52 mmol) en diclorometano (103 mL) se le añadió yodo (11,46 g, 2,2 eq.) en porciones a 0 °C, después se agitó a ta durante 18 h. Después, la reacción se interrumpió con 100 mL de solución de Na₂S₂O₃ y las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, heptano y heptano-MTBE como eluyentes) para proporcionar el compuesto deseado (2,90 g, 55 %).

RMN de ¹H (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm 4,06 (m, 1H), 4,01/3,45 (dd+dd, 2H), 3,28/3,21 (dd+dd, 2H), 2,00/1,97 (m+m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); **RMN de ¹³C** (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm 108,7, 75,8, 68,3, 37,9, 27,3, 26,0, 3,5; **GC-MS** (EI, M⁺): 255,79.

Etapla D: 5-[3-[4-[3-bis[2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil]amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

La mezcla del producto de la Etapa B (500 mg, 0,94 mmol), el producto de la Etapa C (483,2 mg, 2,0 eq.) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (1,0 mL, 6 eq.) en N,N-dimetilformamida (4,7 mL) se agitó a ta durante 6 h. Se añadieron 10 mL de una solución 2 M de dimetilamina y la mezcla de reacción se agitó de nuevo durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (MeCN, NH₄HCO₃) para proporcionar el compuesto deseado (100 mg, 13 %).

RMN de ¹H (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm 7,28 (dd, 1H), 7,18 (dm, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,99/3,46 (dd+dd, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,30 (s, 6H), 1,24 (s, 6H); **HRMS-ESI (m/z):** [M+H]⁺ calculado para C₃₉H₅₅OCIFN₅O₇S: 786,3104, encontrado 786,3111.

Etapla E: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-bis[2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil]amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el Procedimiento General I de Buchwald a partir de 100 mg del producto de la Etapa D (0,127 mmol) y purificación mediante HPLC preparativa (MeCN, NH₄HCO₃), se obtuvieron 90 mg del producto deseado (78 %).

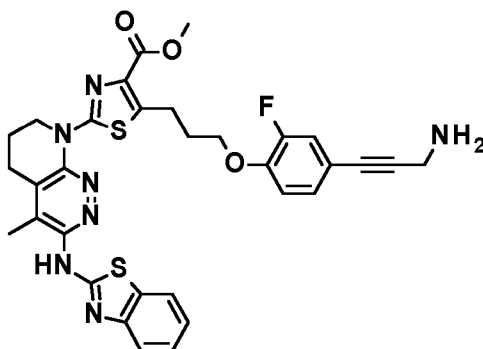
RMN de ¹H (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm 7,90 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,37 (m a, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,20 (m a, 1H), 7,19 (dm, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,45/3,98 (dd+dd, 4H), 4,26 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,05 (dd, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,5 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,3 (s, 6H), 1,24 (s, 6H); **HRMS-ESI (m/z):** [M+H]⁺ calculado para C₄₆H₅₅FN₇O₇S₂: 900,3588, encontrado 900,3591.

Etapla F: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-bis[(3S)-3,4-dihidroxibutil]amino]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

La mezcla del producto de la Etapa E (90 mg, 0,1 mmol) y LiOH x H₂O (95 mg, 22,6 eq.) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (1 mL) se agitó a ta durante 1 h, y a 50 °C durante 2 h. Después del tratamiento con cloruro de hidrógeno (8 mmol) y agitación a ta durante 4 h, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y una mezcla 1:1 de agua y salmuera, y el producto deseado se separó por filtración (33 mg, 40 %).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculado para C₃₉H₄₅FN₇O₇S₂: 806,2806, encontrado 806,2803.

Ejemplo 126: 5-[3-[4-(3-aminoprop-1-inil)-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo



Etapa A: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General I de Buchwald** partiendo de 4,60 g del **Ejemplo 125**, Etapa A y 2,20 g (2 eq.) de 2-aminobenzotiazol seguido de una purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice usando heptano, EtOAc y MeOH (NH₃ al 1,2 %) como eluyentes), se obtuvieron 4,02 g (74 %) del producto deseado.

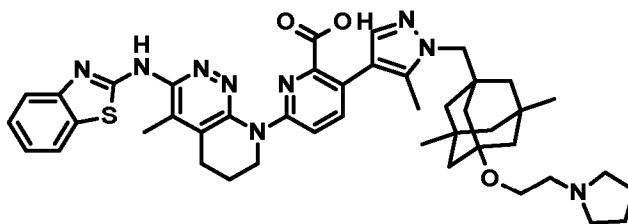
RMN de ¹H (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,90 (br., 1H), 7,61 (a., 1H), 7,37 (t a., 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,19 (a., 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 163,2, 155,7, 129,0, 126,4, 122,5, 122,2, 119,2, 115,5, 68,4, 51,9, 46,3, 31,0, 30,5, 28,7, 23,9, 23,1, 20,3, 12,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₃₉FN₇O₅S₂: 744,2438, encontrado: 744,2425.

Etapa B: 5-[3-[4-(3-aminoprop-1-inil)-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

La mezcla del producto de la Etapa A (4,00 g, 5,38 mmol), piridina y fluoruro de hidrógeno (1:1) (5,33 g, 10 eq.) en MeCN (27 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM y MeOH (NH₃) como eluyentes) proporcionó el compuesto deseado.

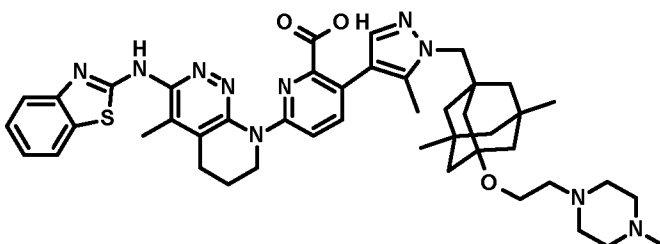
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₁FN₇O₃S₂: 644,1914, encontrado: 644,1913.

Ejemplo 127: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y pirrolidina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado. **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₄N₉O₃S: 788,4070, encontrado: 788,4068.

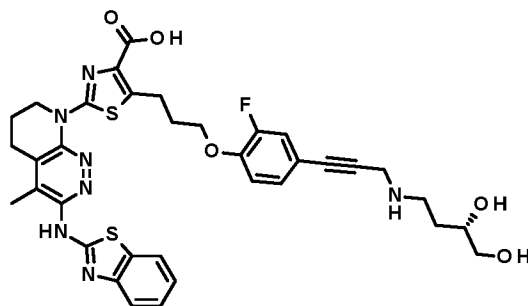
Ejemplo 128: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 1-metilpiperazina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+2H]²⁺ calculado para C₄₅H₄₈N₁₀O₃S: 409,2207, encontrado: 409,2208.

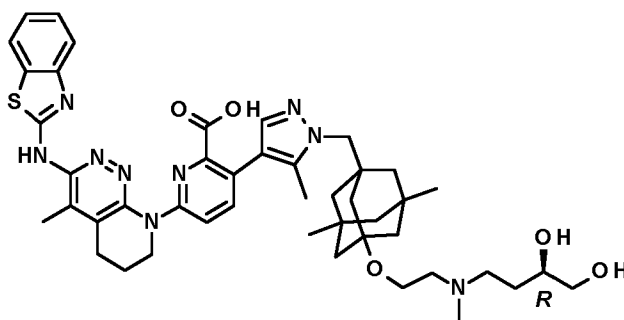
5 **Ejemplo 129:** Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[[[3S-3,4-dihidroxibutil] amino]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



10 La mezcla del producto de la **Preparación 3c** (400 mg, 0,67 mmol), paraformaldehído (400 mg, 20 eq.), (2S)-4-aminobutano-1,2-diol, cloruro de hidrógeno (1:1) (754,3 mg, 8 eq.), trietilamina (2,3 mL, 25 eq.), CuI (127 mg, 1 eq.) y tamices moleculares (0,5 g) en etanol (3,3 mL) se mantuvo en un reactor de microondas Anton-Paar a 120 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, usando heptano, EtOAc y MeOH/NH₃ (0,6N) como eluyentes) y HPLC de FI (Gemini, usando agua con TFA al 0,1 % y acetonitrilo como eluyentes) proporcionaron 15,3 mg (3 %) del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₇N₇O₅S₂: 718,2282, encontrado: 718,2266.

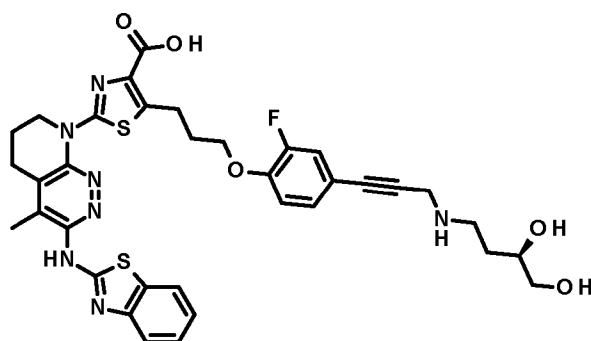
15 **Ejemplo 130:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[[[(3R)-3,4-dihidroxibutil]-metil-amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



20 Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 2-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-N-metil-etanamina como la amina adecuada, se obtuvo un compuesto con una amina dihidroxiprotégida. La hidrólisis con una solución de HCl al 10 % (ta, 1 h) y la purificación mediante HPLC preparativa (usando acetonitrilo y solución acuosa 5 mM de NH₄HCO₃ como eluyentes) proporcionaron el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+2H]²⁺ calculado para C₄₅H₅₉N₉O₅S: 418,7180, encontrado: 418,7167.

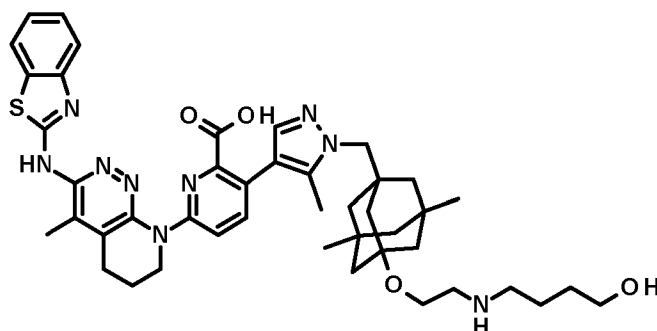
Ejemplo 131: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[[[(3R)-3,4-dihidroxibutil] amino] prop-1-inil] -2-fluorofenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



La mezcla del producto de la **Preparación 3c** (200 mg, 0,33 mmol), paraformaldehído (200 mg, 20 eq.), (2R)-4-aminobutano-1,2-diol, cloruro de hidrógeno (1:1) (471 mg, 10 eq.), trietilamina (1,2 mL, 25 eq.), Cul (64 mg, 1 eq.) y tamices moleculares (0,25 g) en etanol (1,6 mL) se mantuvo en un reactor de microondas Anton-Paar a 120 °C durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, usando heptano, EtOAc y MeOH/NH₃ (0,6N) como eluyentes) y HPLC de FI (Gemini, usando agua con TFA al 0,1 % y acetonitrilo como eluyentes) proporcionaron 43 mg (18 %) del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₃₇FN₇O₅S₂: 718,2282, encontrado: 718,2281.

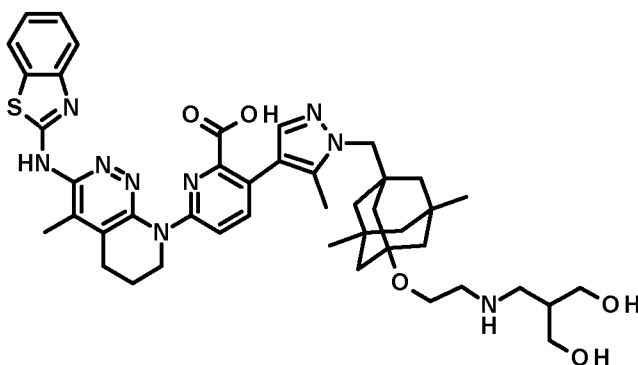
Ejemplo 132: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-hidroxibutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 4-aminobutan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₆N₉O₄S: 806,4176, encontrado: 806,4174.

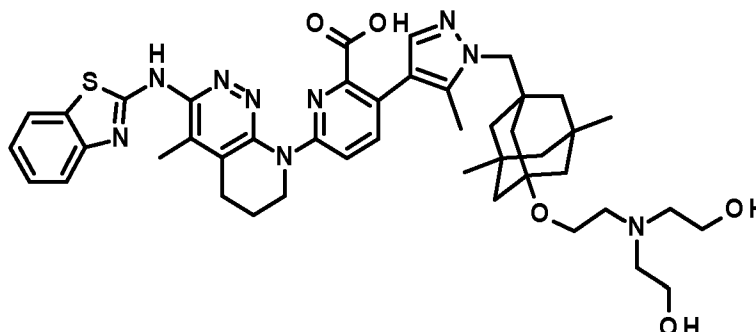
Ejemplo 133: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metanamina como la amina adecuada se obtuvo un compuesto con una amina protegida con dihidroxi. La hidrólisis con una solución de HCl al 10 % (ta, 1 h) y la purificación mediante HPLC preparativa (usando acetonitrilo y solución acuosa 5 mM de NH₄HCO₃ como eluyentes) proporcionaron el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₆N₉O₅S: 822,4125, encontrado: 822,4099.

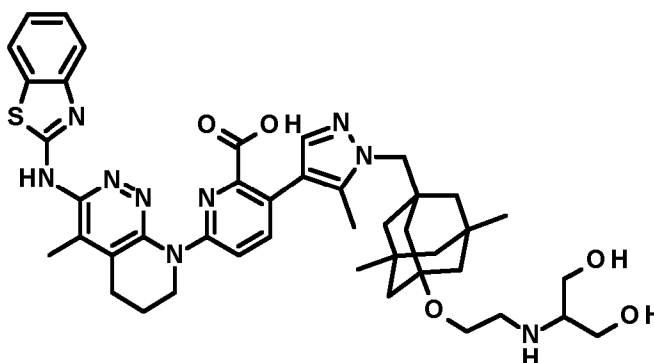
Ejemplo 134: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[bis(2-hidroxietil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



5 Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 2-(2-hidroxietilamino)etanol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₆N₉O₅S: 822,4125, encontrado: 822,4123.

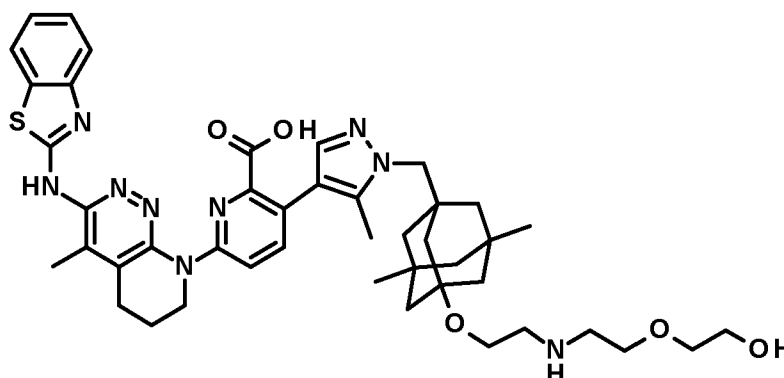
Ejemplo 135: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*] piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil] amino] etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 2-aminopropano-1,3-diol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₃H₅₄N₉O₅S: 808,3969, encontrado: 808,3965.

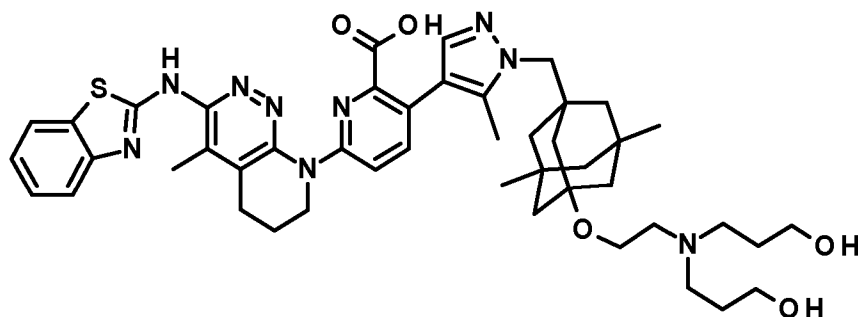
Ejemplo 136: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*] piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 2-(2-aminoetoxi)etanol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₆N₉O₅S: 822,4125, encontrado: 822,4116.

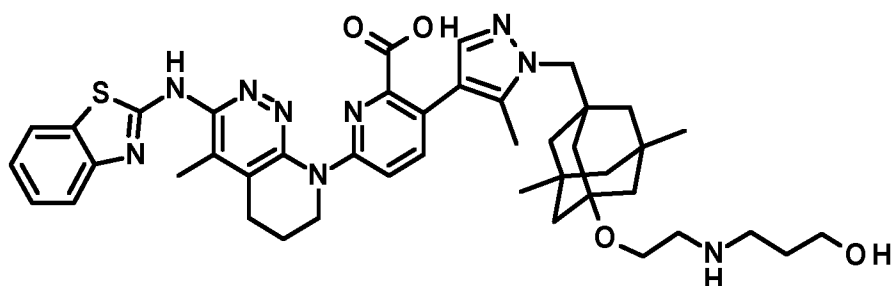
5 **Ejemplo 137:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-bis(3-hidroxipropil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 3-(3-hidroxipropilamino)propan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₆H₆₀N₉O₅S: 850,4438, encontrado: 850,4436.

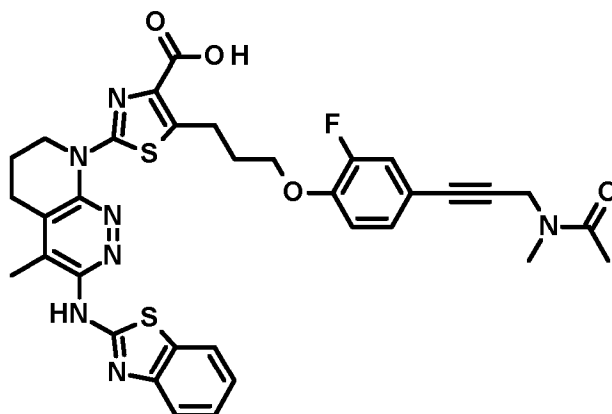
10 **Ejemplo 138:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(3-hidroxipropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 3-aminopropan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

15 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₃H₅₄N₉O₄S: 792,4019, encontrado: 792,4012.

Ejemplo 139: Ácido 5-[3-[4-[3-[acetil(metil)amino]prop-1-ynil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 5-[3-[4-[3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]prop-1 -inil]-2-fluorofenoxi]propil]-2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 4,00 g de la **Preparación 3a** (6,63 mmol) y 2,24 g de *terc-butil-N-metil-N-prop-2-inil-carbamato* (13,3 mmol, 2 eq.) como el acetileno adecuado, se obtuvieron 2,40 g (55 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 7,30 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,23 (s a, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); **RMN de ^{13}C** (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 85,2, 82,4, 68,2, 51,9, 46,3, 38,6, 33,8, 30,7, 28,5, 24,1, 23,0, 19,7, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClFN}_5\text{O}_5\text{S}$: 644,2110, encontrado: 644,2094.

Etapla B: 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo

A 322 mg de producto de la Etapa A (0,5 mmol) en 2,5 mL de acetonitrilo se le añadieron 0,9 mL de fluoruro de hidrógeno en piridina (20 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C hasta que no se observó ninguna conversión adicional. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2 %)) proporcionó 258 mg (95 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 7,25 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (cn, 2H), 2,03 (cn, 2H), 1,99 (s a, 1H); **RMN de ^{13}C** (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 163,1, 155,4, 151,7, 151,6, 151,3, 147,2, 142,5, 136,2, 134,9, 129,0, 128,8, 119,1, 115,7, 115,4, 88,7, 82,1, 68,3, 52,0, 46,4, 40,5, 35,4, 30,8, 24,2, 23,1, 19,7, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClFN}_5\text{O}_3\text{S}$: 544,1585, encontrado: 544,1570.

Etapla C: 5-[3-[4-[3-[acetil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

A 220 mg del producto de la Etapa B (0,41 mmol) y 0,085 mL de TEA (1,5 eq.) en 2 mL de diclorometano se le añadieron 0,031 mL de cloruro de acetilo (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó hasta que no se observó ninguna conversión adicional. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, usando DCM y MeOH (NH_3 al 1,2 %) como eluyentes) proporcionó 174 mg (73 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 7,34/7,31 (dd/dd, 1H), 7,23H,20 (d a/d a., 1H), 7,14/7,13 (t/t, 1H), 4,38/4,34 (s/s, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,05/2,88 (s/s, 3H), 2,88 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,09/2,02 (s/s, 3H), 2,03 (m, 2H); **RMN de ^{13}C** (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 170,2/170,1, 163,0, 155,4, 151,3, 142,4, 134,9, 129,2/129,1, 119,4/119,3, 115,4, 85,3/84,7, 82,9/81,9, 68,2, 51,9, 46,3, 40,6/36,3, 35,4/33,1, 30,7, 24,1, 23,0, 21,9/21,8, 19,7, 15,7. **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{OCIFN}_5\text{O}_3\text{S}$: 586,1691, encontrado: 586,1690.

Etapla D: 5-[3-[4-[3-[acetil(metil)aminol'prop-1 -inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General I de Buchwald** partiendo de 170 mg (0,29 mmol) del producto de la Etapa C y 87 mg (2 eq.) de *1,3-benzotiazol-2-amina*. se obtuvieron 220 mg (98 %) del producto deseado.

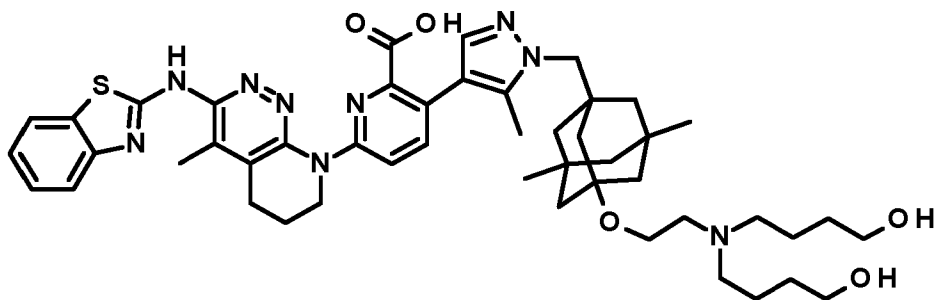
HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}_2$: 700,2176, encontrado: 700,2180.

Etapla E: ácido 5-[3-[4-[3-[acetil(metil)amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]tiazol-4-carboxílico

Usando el **Procedimiento General de Hidrólisis** partiendo del producto en la Etapa D como el éster metílico adecuado, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}_2$: 686,2023, encontrado: 686,2019.

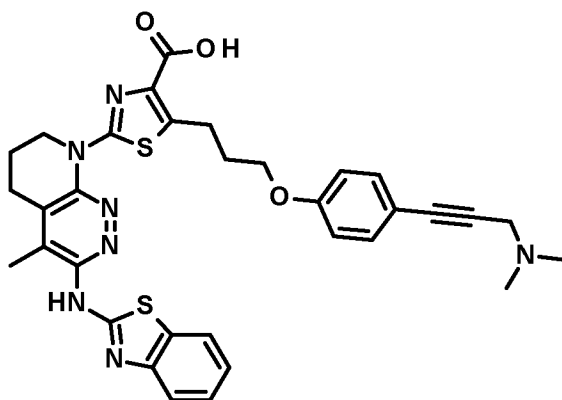
Ejemplo 140: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-bis(4-hidroxibutil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 4-(4-hidroxibutilamino)butan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₈H₆₄N₉O₅S: 878,4751, encontrado: 878,4752.

- 5 **Ejemplo 141:** Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il] -5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil] fenoxi] propil] tiazol-4-carboxílico



Etapa A: 4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]fenol

- 10 Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 10,0 g de 4-yodofenol (45,45 mmol) y 4,91 g (1,3 eq.) de *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amina, se obtuvieron 3,29 g (41 %) del producto deseado.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,83 (s a, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,26 (s, 6H); **LC/MS** (C₁₁H₁₄NO) 176[M+H]⁺.

Etapa B: 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-[3-[*terc*-butil(difenil)silil]oxipropil]tiazol-4-carboxilato de metilo

- 15 Al producto de la Preparación la, **Etapa C** (77,0 g, 243,7 mmol), imidazol (33,14 g, 2 eq.) y DMAP (1,49 g, 0,05 eq.) en DMF (973 mL) se le añadió gota a gota *terc*-butil(cloro)difenilsilano (93,5 mL, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Después de la retirada de los compuestos volátiles, la purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, usando heptano y EtOAc como eluyentes) proporcionó 13,56 g (99 %) del producto deseado.

- 20 **RMN de ¹H** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,63 (s, 1H), 7,60 (d, 4H), 7,45 (t, 2H), 7,42 (t, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 1,87 (cn, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,99 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 162,8, 156,0, 142,6, 135,6, 135,5, 133,5, 130,3, 128,3, 81,8, 62,9, 51,9, 34,0, 28,3, 27,1, 23,2, 19,2; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₉N₂O₅SSi: 555,2349, encontrado: 555,2336.

Etapa C: 2-[*terc*-butoxicarbonil-3-(3,6-dicloro-5-metil-piridazin-4-il)propil]amino]-5-[3-[*terc*-butil(difenil)silil]oxipropil]tiazol-4-carboxilato de metilo

- 25 Usando el **Procedimiento General de Alquilación** partiendo de 34,95 g (63 mmol) del producto de la **Etapa B** y 25,0 g (1,2 eq.) de 3,6-dicloro-4-(3-yodopropil)-5-metil-piridazina como el compuesto yodado adecuado, se obtuvieron 51,0 g (rendimiento cuantitativo) del producto deseado.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,63-7,37 (m, 10H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 0,97 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 62,9, 52,0, 46,1, 33,9, 28,1, 27,5, 27,1, 25,9, 23,8, 16,4; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₇H₄₇C₁₂N₄O₅SSi:

757,2413, encontrado: 757,2395.

Etapas D: 5-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropil]-2-[3-(3,6-dicloro-5-metilpiridazin-4-il)propilamino]tiazol-4-carboxilato de metilo

5 Usando **Desprotección con Procedimiento general de HFIP** partiendo de 51,70 g del producto de la *Etapas C* (68 mmol), se obtuvieron 36,32 g (81 %) del producto deseado.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,71 (t, 1H), 7,63-7,37 (m, 10H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,98 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 62,9, 51,7, 44,1, 34,2, 28,0, 27,1, 27,0, 23,4, 16,4; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₉Cl₂N₄O₃SSi: 657,1889, encontrado: 657,1875.

10 **Etapas E: 5-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropil]-2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo**

La mezcla de 36,0 g (54,7 mmol) del producto de la *Etapas D* y 35,7 g (2 eq.) de Cs₂CO₃ en 1,4-dioxano (383 mL) se agitó a 90 °C durante 18 h. Después de la dilución con agua, el sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó para proporcionar 34,0 g (99 %) del producto deseado.

15 **RMN de ¹H** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,61 (d, 4H), 7,43 (t, 2H), 7,42 (t, 4H), 4,26 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,04 (cn, 2H), 1,90 (cn, 2H), 1,00 (s, 9H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 163,1, 155,3, 151,8, 151,4, 143,2, 136,2, 135,5, 134,7, 133,6, 130,3, 129,0, 128,3, 63,1, 51,9, 46,3, 34,1, 27,1, 24,2, 23,1, 19,8, 19,2, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₈ClN₄O₃SSi: 621,2122, encontrado: 621,2097.

20 **Etapas F: 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-(3-hidroxipropil)tiazol-4-carboxilato de metilo**

La mezcla de 23,36 g (37,6 mmol) del producto de la *Etapas E* y 45 mL (1,2 eq.) de solución 1 M de TBAF en THF (5 mL/mmol) se agitó a ta durante 2 h. Después de la retirada de los compuestos volátiles, la purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, usando EtOAc y MeOH/NH⁺ como eluyentes) proporcionó 12,88 g (89 %) del producto deseado.

25 **RMN de ¹H** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,54 (a., 1H), 4,25 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,77 (m, 2H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 163,1, 155,2, 151,2, 143,8, 136,1, 134,5, 129,0, 60,5, 52,0, 46,3, 34,6, 24,2, 23,2, 19,7, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₂OCIN₄O₃S: 383,0945, encontrado: 383,0937.

30 **Etapas G: 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-aci]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General de Mitsunobu** partiendo de 0,65 g (1,2 eq.) del producto de la *Etapas F* y 250 mg (1,43 mmol) de 4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]fenol en THF (9 mL/mmol), se obtuvieron 0,28 g (37 %) del producto deseado.

35 **RMN de ¹H** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,34 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,08 (cn, 2H), 2,03 (cn, 2H); **RMN de ¹³C** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 163,1, 158,9, 155,3, 151,7, 151,3, 142,7, 136,2, 134,9, 133,3, 129,0, 115,2, 115,0, 85,2, 84,1, 67,1, 52,0, 48,3, 46,3, 44,3, 30,8, 24,1, 23,1, 19,7, 15,7; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₁ClN₅O₃S: 540,1836, encontrado: 540,1834.

40 **Etapas H: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de metilo**

Usando el **Procedimiento General I de Buchwald** partiendo de 0,27 g del producto de la *Etapas G* (0,5 mmol), se obtuvieron 0,29 g (89 %) del producto deseado.

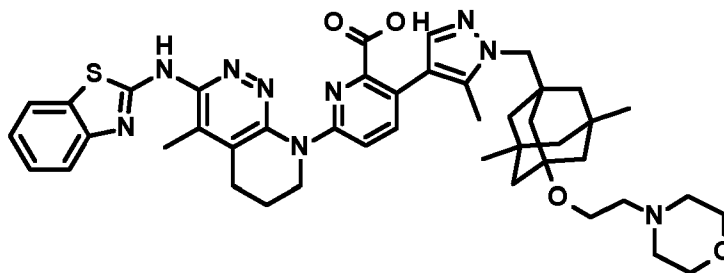
45 **RMN de ¹H** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,50 (dm, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 2,07 (m, 2H); **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₆N₇O₃S₂: 654,2321, encontrado: 654,2322.

Etapas I' Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

50 Al producto de la *Etapas H* (280 mg, 0,43 mmol) en una mezcla 1:1 de THF y agua (10 mL/mmol) se le añadieron 90 mg (5 eq.) de LiOHxH₂O, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Después de la retirada de los compuestos volátiles, la purificación mediante cromatografía preparativa de fase inversa (C18, TFA al 0,1 % en agua y MeCN como eluyentes) proporcionó 132 mg (48 %) del compuesto deseado.

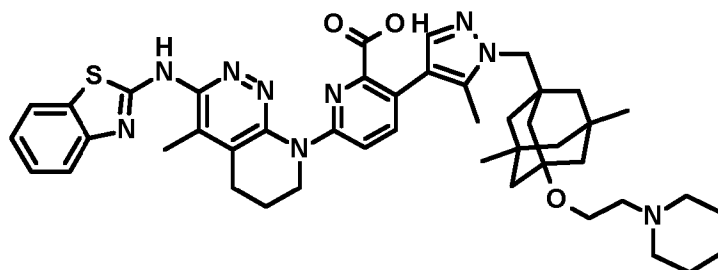
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₄N₇O₃S₂: 640,2165, encontrado: 640,2160.

Ejemplo 142: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil]-5- metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



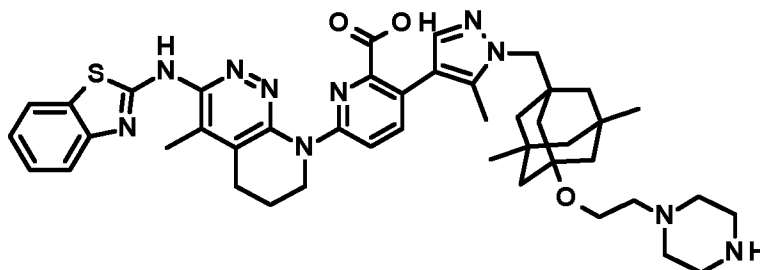
- 5 Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y morfolina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado. **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₄N₉O₄S: 804,4019, encontrado: 804,4012.

Ejemplo 143: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-(1-piperidil)etoxi)-1-adamantil]metil]-5- metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



- 10 Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y piperidina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado. **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₅H₅₆N₉O₃S: 802,4227, encontrado: 802,4223.

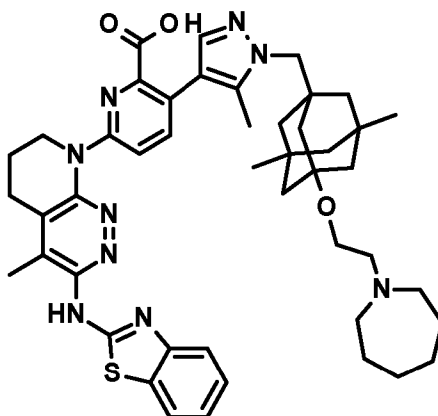
- 15 **Ejemplo 144:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-piperazin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la Preparación 12 y piperazina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

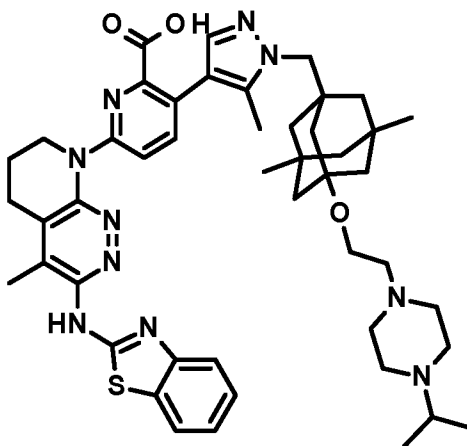
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₅N₁₀O₃S: 803,4179, encontrado: 803,4177.

- 20 **Ejemplo 145:** Ácido 3-[1-[[3-[2-(azepan-1-il)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5- metil-pirazol-4-il]-6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y azepano como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado. **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₆H₅₈N₉O₃S: 816,4383, encontrado: 816,4379.

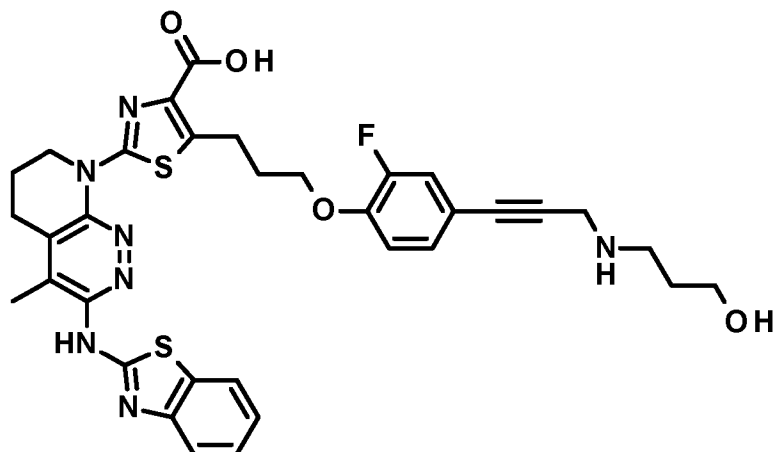
- 5 **Ejemplo 146:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-5,7-dimetil-1- adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 1-isopropilpiperazina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

- 10 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₇H₆₁N₁₀O₃S: 845,4649, encontrado: 845,4646.

Ejemplo 147: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-hidroxiopropilamino)prop-1- inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-N-prop-2-acil-propan-1-amina

La mezcla de 0,70 mL (3,0 mmol) de 3-bromopropoxi-terc-butil-dimetil-silano, 1,9 mL (10 eq.) de amina propargílica y 1,6 mL (3 eq.) de DIPEA en acetonitrilo (15 mL) se agitó a 50 °C hasta que no se observó ninguna conversión adicional. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM y se extrajo con NaHCO₃ saturado y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el producto deseado en rendimiento cuantitativo.

RMN de ¹H (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm 3,62 (t, 2H), 3,27 (d, 2H), 3,02 (t, 1H), 2,59 (t, 2H), 2,19 (s a, 1H), 1,57 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm 73,9, 61,5, 45,2, 37,9, 32,7, 26,3, -4,8; **HRMS (EI)** (m/z): [M-CH₃]⁺ calculado para C₁₁H₂₂NOSi: 212,1471, encontrado: 212,1467.

Etapla B: 5-[3-[4-[3-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropilamino]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]-2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 1,0 g (1,64 mmol) del producto de la **Preparación 15** y 737 mg (2 eq.) del producto de la Etapa A como el acetileno adecuado, se obtuvieron 1,16 g (96 %) del producto deseado.

RMN de ¹H (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm 45,2 (t, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,27 (a., 2H), 4,25 (c, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,6 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm 128,8, 119,1, 115,4, 68,3, 61,3, 60,7, 46,3, 45,2, 38,4, 32,4, 30,8, 26,3, 24,2, 23,1, 19,7, 15,7, 14,6, -4,8; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₅H₄₈ClFN₅O₄SSi: 716,2869, encontrado: 716,2868.

Etapla C: 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropilamino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando el **Procedimiento General I de Buchwald** partiendo de 1,16 g (1,57 mmol) del producto de la *Etapla B* y 730 mg (2 eq.) de 1,3-benzotiazol-2-amina, se obtuvieron 598 mg (45 %) del producto deseado.

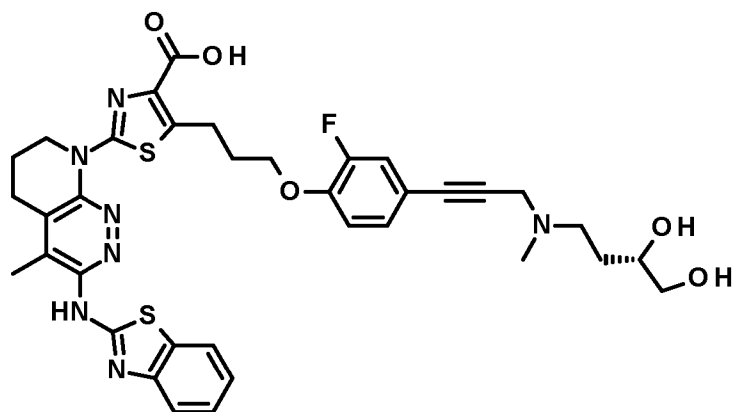
RMN de ¹H (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm 7,87 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,26 (a., 2H), 4,25 (c, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (500 MHz, dmsó-d₆) δ ppm 128,9, 126,5, 122,5, 122,3, 119,1, 116,3, 115,5, 68,4, 61,3, 60,6, 46,3, 45,2, 38,4, 32,4, 31,1, 26,3, 23,9, 23,2, 20,3, 14,6, 12,9, -4,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₂H₅₃FN₇O₄S₂Si: 830,3354, encontrado: 830,3347.

Etapla D: ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-hidroxipropilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

La mezcla de 590 mg (0,71 mmol) del producto de la *Etapla C* y 298 mg de LiOHxH₂O (10 eq.) en 7 mL de THF/agua (1:1) se agitó a 60 °C hasta que no se observó ninguna conversión adicional. La mezcla de reacción se trató con 0,71 mL (12 eq.) de cloruro de hidrógeno concentrado a 0 °C (pH = 2-3) y se agitó hasta que no se observó ninguna conversión adicional. Después de que la mezcla de reacción se concentrase para retirar el THF y la liofilización, el sólido se disolvió en una solución de NH₃ 6N en MeOH y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (usando NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes) para proporcionar 100 mg (21 %) del producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₃₅FN₇O₄S₂: 688,2176, encontrado: 688,2179.

Ejemplo 148: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[[[(3S)-3,4-dihidroxi-butil]-metil-amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico



Etapla A: 2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]4-metilbencenosulfonato de etilo

- 5 A 1,0 g (6,8 mmol) de 2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol y 3,8 mL (4 eq.) de trietilamina en 34 mL de DCM se le añadieron 4,5 g (2 eq.) de 4-metilbencenosulfonato de p-tolilsulfonilo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó hasta que no se observó ninguna conversión adicional, se concentró y se trató con diisopropil éter. Después, la sal hidroclicórica precipitada se separó por filtración y el licor madre se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, usando heptano y EtOAc como eluyentes) para proporcionar 1,6 g (81 %) del producto deseado.

RMN de ¹H (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,79 (dm, 2H), 7,49 (dm, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,91/3,44 (dd+dd, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,83/1,77 (m+m, 2H), 1,24/1,20 (s+s, 6H); **RMN de ¹³C** (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 132,7, 132,7, 130,7, 128,1, 108,6, 72,3, 68,7, 68,4, 32,9, 27,2/25,9, 21,6; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₁O₅S: 301,1110, encontrado: 301,1107.

15 **Etapla B:** N-[2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil]prop-2-in-1-amina

La mezcla del producto de la Etapa A (7,6 g, 25,3 mmol), prop-2-in-1-amina (16 mL, 10 eq.) y DIPEA (13,22 mL, 3 eq.) en 127 mL de MeCN se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de la concentración, la recogida en DCM y la extracción con solución conc. de NaHCO₃ y salmuera, las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 5,0 g (107 %) del producto deseado, que se usó sin ninguna purificación adicional.

- 20 **RMN de ¹H** (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 4,07 (m, 1H), 3,98/3,43 (dd+t, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,05 (t, 1H), 2,62/2,55 (m+m, 2H), 2,23 (s a, 1H), 1,63/1,59 (m+m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); **RMN de ¹³C** (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 108,2, 83,4, 74,6, 74,1, 69,2, 45,1, 37,8, 33,6, 27,3, 26,2; **HRMS (EI)** (m/z): [M]⁺ calculado para C₁₀H₁₇NO₂: 183,1259, encontrado: 183,1260.

Etapla C: N-[2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil]-N-metil-prop-2-in-1-amina

- 25 Al producto de la Etapa B (500 mg, 2,73 mmol) en N,N-dimetil formamida (14 mL) se le añadió en porciones de hidruro de sodio (120 mg, 1,1 eq.) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 0,5 h, la mezcla se trató con yodometano (0,17 mL, 1 eq.) y se agitó a ta durante 18 h. Después de inactivar con una solución saturada de NH₄Cl y agua, la mezcla se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (362 mg, 67 %). GC/MS (C₁₁H₁₉NO₂) 197 [M⁺].

30 **Etapla D:** 2-(3-cloro-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il)-5-[3-[4-[3-[2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil-metil-amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando el **Procedimiento General de Sonogashira** partiendo de 0,548 g (0,89 mmol) del producto de la **Preparación 15** y 350 mg (2 eq) del producto de la Etapa C como el acetileno adecuado, se obtuvieron 510 mg (82 %) del producto deseado. **LC/MS** (C₃₄H₄₂ClFN₅O₅S) 686 [M+H]⁺.

35 **Etapla E:** 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil-metil-amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato de etilo

Usando el **Procedimiento General I de Buchwald** partiendo de 510 mg (0,52 mmol) del producto de la **Etapa D** y 234 mg (3 eq.) de 1,3-benzotiazol-2-amina. se obtuvieron 200 mg (48 %) del producto deseado.

RMN de ¹H (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,88 (dm, 1H), 7,49 (d a, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,19

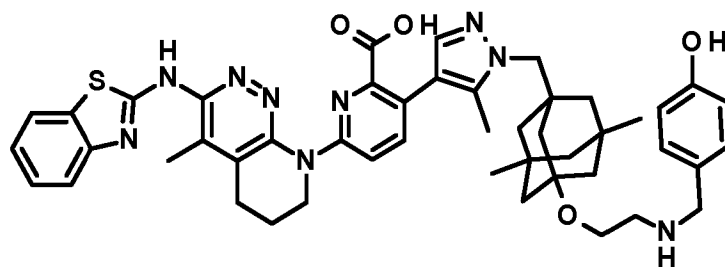
(m, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,25 (c, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,98/3,45 (dd+dd, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,45/2,39 (m+m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); **HRMS (ESI)** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₁H₄₇FN₇O₅S₂: 800,3064, encontrado: 800,3064.

5 **Etapla F:** ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[[[(3S)-3,4-dihidroxibutil]-metil-amino]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico

La mezcla de 200 mg (0,25 mmol) del producto de la *Etapla E* y 53 mg de LiOH·H₂O (5 eq.) en 5 mL de THF/agua (1:1) se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con 0,125 mL (6 eq.) de cloruro de hidrógeno concentrado a 0 °C (pH = 2-3) y se agitó a ta, después a 60 °C durante 0,5 h. Después de que la mezcla de reacción se concentrase para retirar el THF y la liofilización, el sólido se disolvió en solución de NH₃ 6 N en MeOH y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (usando NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes) para proporcionar 47 mg (25 %) del producto deseado.

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₃₆H₃₉FN₇O₅S₂: 732,2438, encontrado: 732,2441.

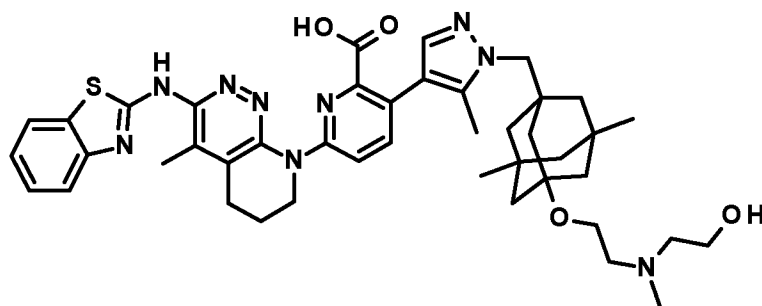
15 **Ejemplo 149:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[3-[2-[(4-hidroxifenil)metilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 4-(aminometil)fenol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₇H₅₄N₉O₄S: 840,4019, encontrado: 840,4016.

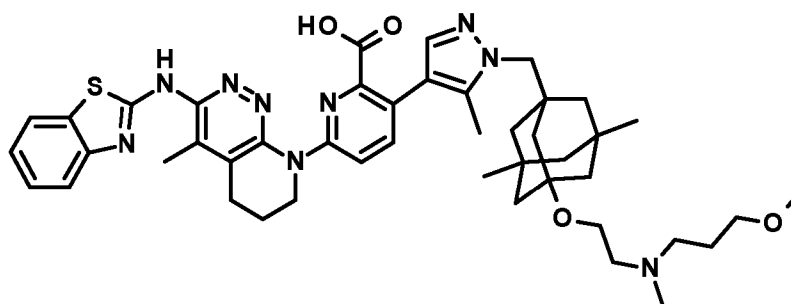
20 **Ejemplo 150:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[3-[2-[2-hidroxietil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 2-(metilamino)etanol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

25 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₃H₅₄N₉O₄S: 792,4019, encontrado: 792,4019.

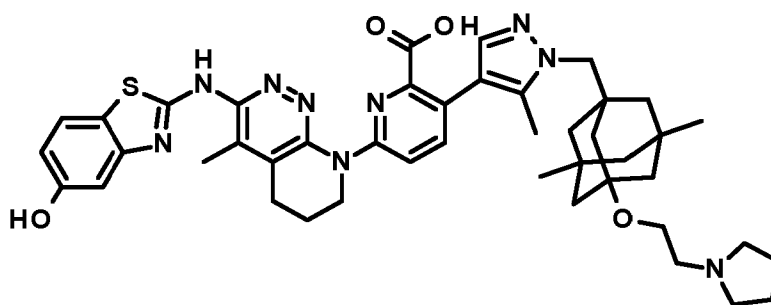
Ejemplo 151: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[3-[2-[3-metoxipropil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 3-metoxi-N-metil-propan-1-amina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₅H₅₈N₉O₄S: 820,4332, encontrado: 820,4328.

- 5 **Ejemplo 152:** Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5- metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7- dihidro-5H-pirido [2,3-c] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico



Etapas A: 5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1,3-benzotiazol-2-amina

- 10 A una mezcla de 2-amino-1,3-benzotiazol-5-ol (750 mg, 4,51 mmol), DMAP (110 mg, 0,2 eq.) e imidazol (399 mg, 1,3 eq.) en DMF (23 mL) se le añadió terc-butil(cloro)difenilsilano (816 mg, 1,2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Después de la inactivación con agua y la extracción con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano y EtOAc como eluyentes) para proporcionar el producto deseado (1,07 g, 84,5 %).

- 15 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,46 (d, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,17 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 168,1, 154,5, 154,1, 124,0, 121,5, 114,0, 109,6, 26,1, 18,4, -4,0; **RMN de ¹⁵N** (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 237, 79.

Etapas B: 6-[3-[[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1,3-benzotiazol-2-il]amino]-4- metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-(2-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de metilo

- 20 Usando el **Procedimiento General I de Buchwald** a 130 °C durante 1 h, partiendo de 1,0 g (1,57 mmol) del producto de la **Preparación 12**, Etapa C y 883 mg (2 eq.) del producto de la Etapa A, se obtuvieron 1,1 g (80 %) del producto deseado.

- 25 **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,95 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,65 (a, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,95 (a, 1H), 6,71 (d a, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (cn, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,32/1,25 (d+d, 4H), 1,18/1,12 (d+d, 4H), 1,08/1,00 (d+d, 4H), 0,97 (s, 9H), 0,87 (s, 6H), 0,21 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 139,9, 137,5, 122,3, 119,1, 115,3, 62,1, 61,5, 58,9, 52,6, 50,1, 47,0, 46,1, 45,4, 43,3, 30,2, 26,1, 24,3, 21,7, 12,6, 10,9, -4,0; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₇H₆₃N₈O₅SSi: 879,4411, encontrado: 879,4412.

- 30 **Etapas C:** 6-[3-[[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1,3-benzotiazol-2-il]amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de metilo

Al producto de la Etapa B (1,1 g, 1,26 mmol) y trietilamina (0,53 mL, 3 eq.) en DCM (13 mL) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de p-tolil sulfonilo (618 mg, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM y EtOAc como eluyentes) proporcionó el producto deseado

(590 mg, 45 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,90-6,40 (s a, 3H), 7,70 (d, 10H), 7,70 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,33-0,91 (m, 12H), 0,97 (s, 9H), 0,84 (s, 6H), 0,21 (s, 6H); **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{54}\text{H}_{69}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}$: 1033,4500, encontrado: 1033,4504.

Etapas D: **6-[3-[[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1,3-benzotiazol-2-il]amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de metilo**

Al producto de la Etapa C (180 mg, 0,17 mmol) en MeCN (1,7 mL) y NMP (1,0 mL) se le añadió pirrolidina (0,10 mL, 7 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM y NH_3 0,6 M en MeOH como eluyentes) proporcionó el producto deseado (144 mg, 89 %).

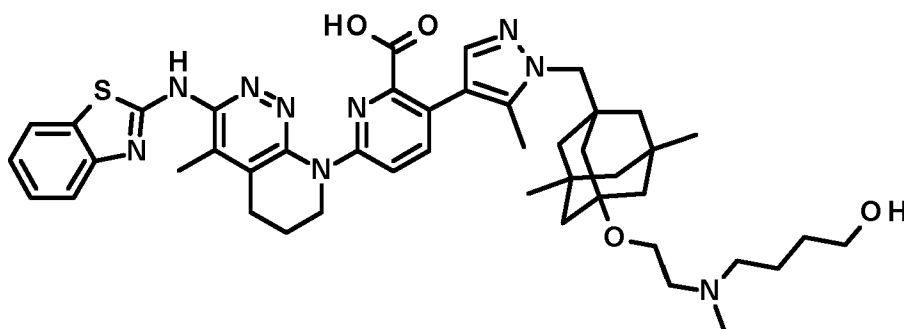
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11,24 (s a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,92 (a, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,41 (t, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (cn, 2H), 1,63 (t, 4H), 1,38 (s, 2H), 1,30/1,25 (d+d, 4H), 1,19/1,12 (d+d, 4H), 1,08/0,99 (d+d, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,86 (s, 6H), 0,21 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 139,8, 137,5, 122,6, 119,0, 115,3, 59,5, 58,9, 56,6, 54,5, 52,6, 50,1, 47,0, 46,0, 46,0, 43,3, 30,2, 26,0, 24,2, 23,6, 21,7, 12,6, 10,9, -4,0; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{51}\text{H}_{70}\text{N}_9\text{O}_4\text{SSi}$: 932,5041, encontrado: 932,5014.

Etapas E: **ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]-6-[3-[(5-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico**

Al producto de la Etapa D (70 mg, 0,075 mmol) en THF (1,2 mL) y agua (0,30 mL), se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (25,2 mg, 8 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa (C18, NH_4HCO_3 5 mM (acuoso) e IPA como eluyentes) proporcionó el producto deseado (45 mg, 74 %).

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_9\text{O}_4\text{S}$: 804,4019, encontrado: 804,4019.

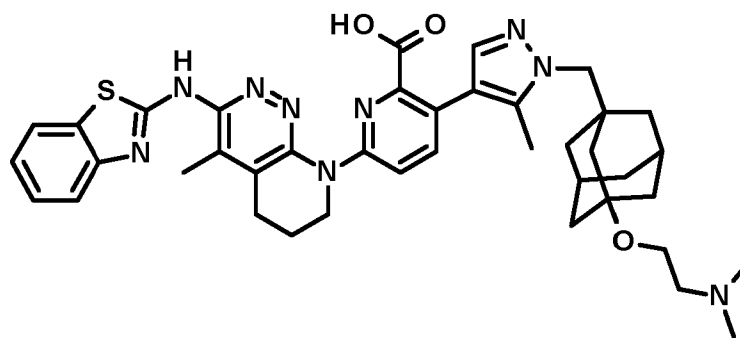
Ejemplo 153: **Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[3-[2-[4-hidroxibutil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]piridina-2-carboxílico**



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 12** y 4-(metilamino)butan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_9\text{O}_4\text{S}$: 820,4332, encontrado: 820,4339.

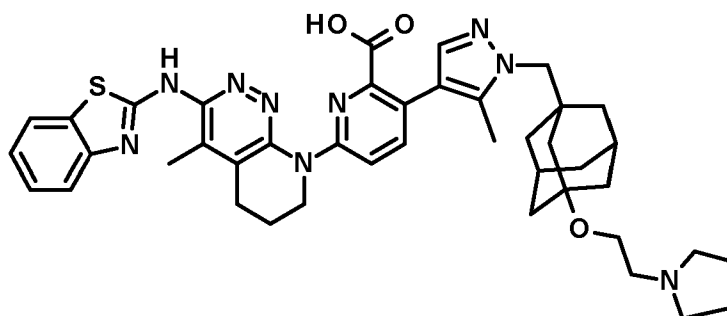
Ejemplo 154: **Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]piridina-2-carboxílico**



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 14** y dimetilamina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₀H₄₈N₉O₃S: 734,3601, encontrado: 734,3589.

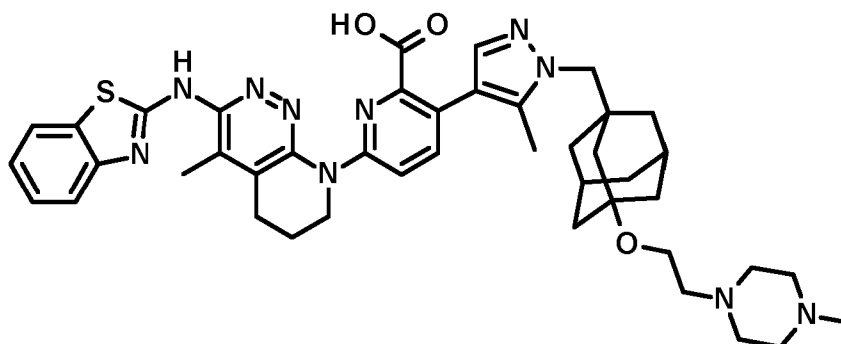
- 5 **Ejemplo 155:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il] -3-[5-metil-1-[[3-(2-pirrolidin-1-il etoxi)-1 - adamantil] metil] pirazol-4-il] piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 14** y pirrolidina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado. **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₂H₅₀N₉O₃S: 760,3757, encontrado: 760,3730.

10

- Ejemplo 156:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[5-metil-1-[[3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-1-adamantil] metil] pirazol-4-il] piridina-2-carboxílico

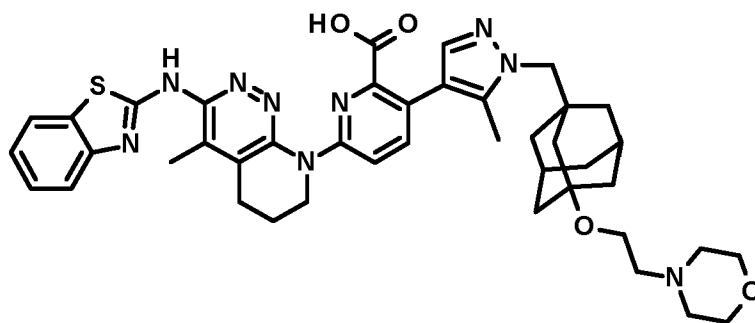


Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 14** y 1-metilpiperazina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

15

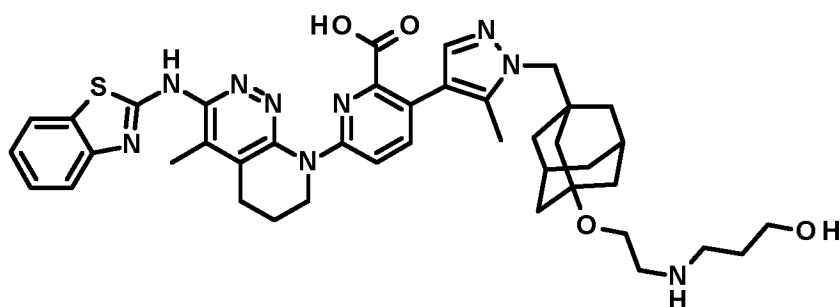
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₃H₅₃N₁₀O₃S: 789,4017, encontrado: 789,4023.

- Ejemplo 157:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il]-3-[5-metil-1-[[3-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil] metil] pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 14** y morfolina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado. **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₂H₅₀N₉O₄S: 776,3706, encontrado: 776,3697.

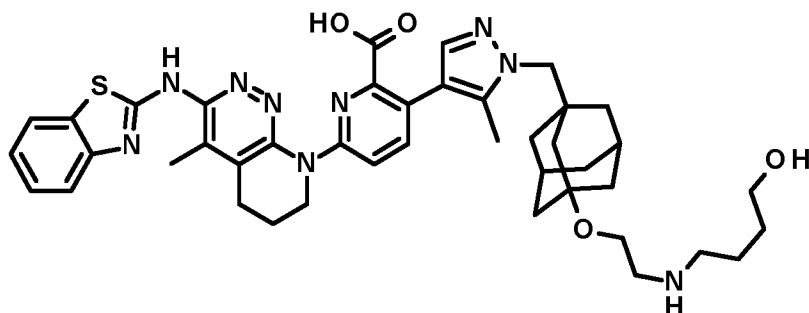
- 5 **Ejemplo 158:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(3-hidroxipropilamino)etoxi]-1-adamantil]metil]-5- metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 14** y 3-aminopropan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

- 10 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₁H₅₀N₉O₄S: 764,3706, encontrado: 764,3700.

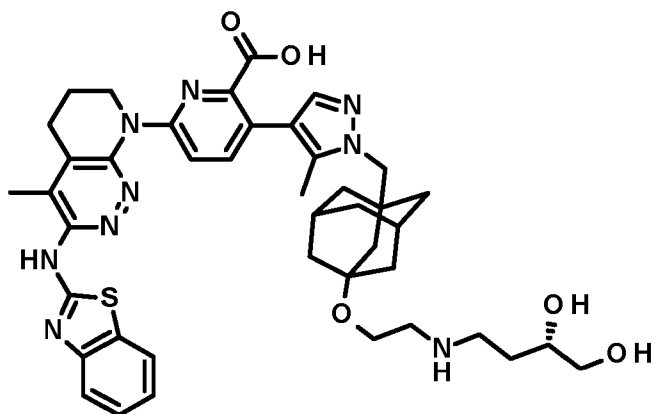
Ejemplo 159: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-hidroxibutilamino)etoxi]-1-adamantil]metil]-5- metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



- 15 Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 14** y 4-aminobutan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₂H₅₂N₉O₄S: 778,3863, encontrado: 778,3859.

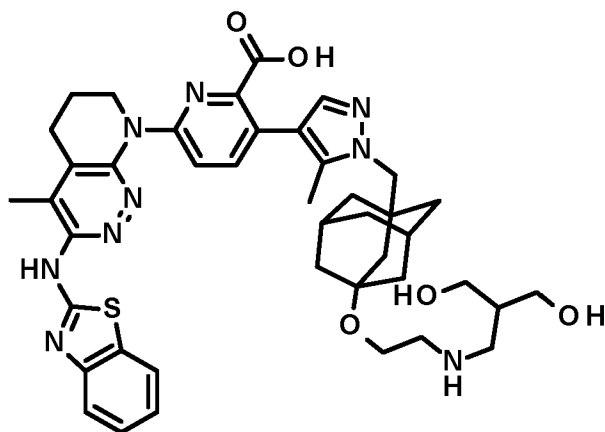
Ejemplo 160: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il] -3-[1-[[3-[2-[(3S)-3,4-dihidroxibutil] amino] etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 14** y 2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₂H₅₂N₉O₅S: 794,3812, encontrado: 794,3807.

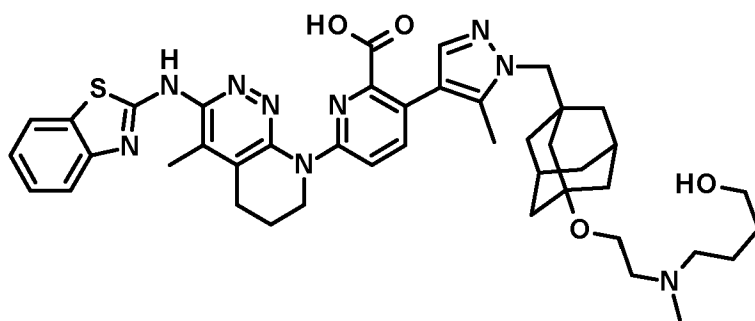
- 5 **Ejemplo 161:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 14** y 2-(aminometil)propano-1,3-diol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

- 10 **HRMS-ESI (m/z):** [M+H]⁺ calculado para C₄₂H₅₂N₉O₅S: 794,3812, encontrado: 794,3808.

Ejemplo 162: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[4-hidroxibutil(metil)amino]etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico

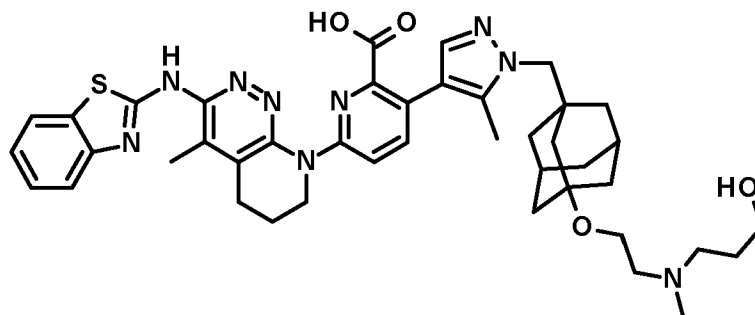


Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 14** y 4-(metilamino)butan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

15

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₃H₅₄N₉O₄S: 792,4019, encontrado: 792,4020.

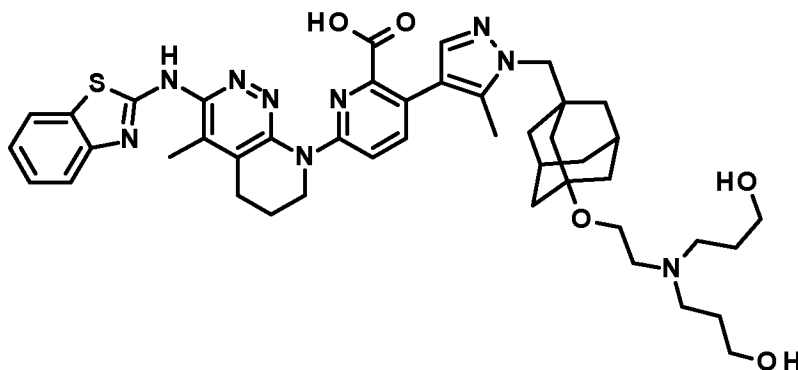
Ejemplo 163: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[3-[2-[3-hidroxipropil(metil)amino]etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



- 5 Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 14** y 3-(metilamino)propan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₂H₅₂N₉O₄S: 778,3863, encontrado: 778,3858.

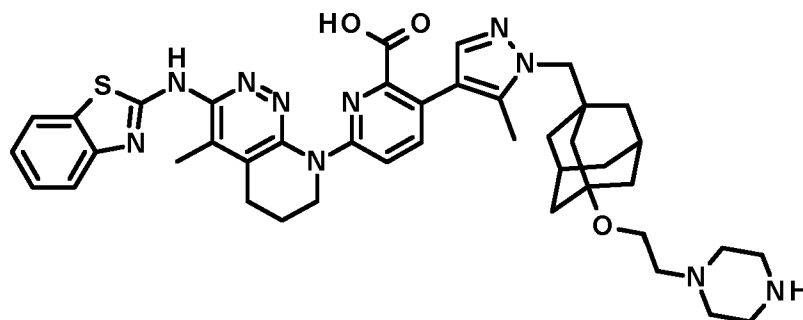
Ejemplo 164: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[3-[2-[bis(3-hidroxipropil)amino]etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



- 10 Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 14** y 3-(3-hidroxipropilamino)propan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₆N₉O₅S: 822,4125, encontrado: 822,4121.

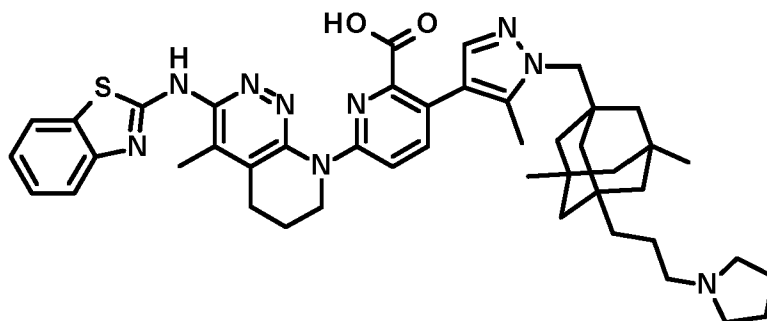
- 15 **Ejemplo 165:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[5-metil-1-[3-(2-piperazin-1-il etoxi)-1-adamantil]metil]pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 14** y piperazina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

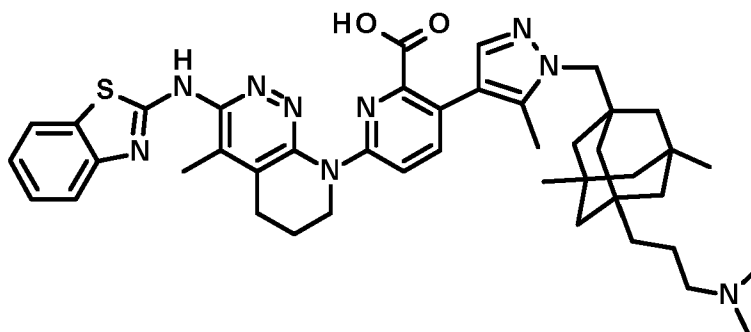
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₆N₉O₅S: 775,3866, encontrado: 775,3859.

Ejemplo 166: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



5 Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 13** y pirrolidina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado. **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₅H₅₆N₉O₂S: 786,4278, encontrado: 786,4273.

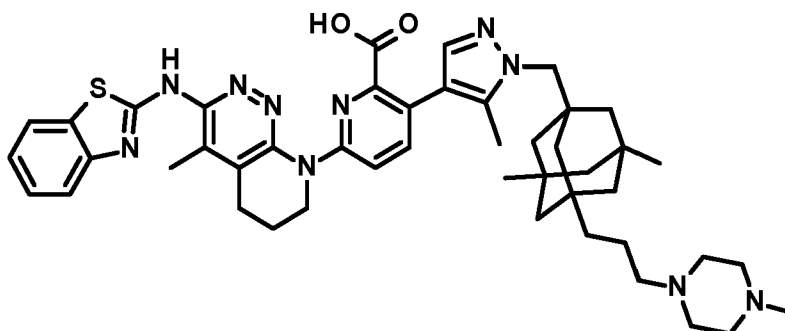
Ejemplo 167: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-(dimetilamino)propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



10 Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 13** y dimetilamina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₃H₅₄N₉O₂S: 760,4115, encontrado: 760,4121.

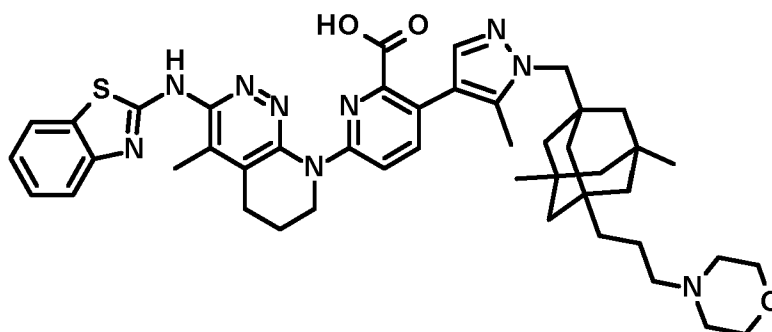
Ejemplo 168: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



15 Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 13** y 1-metilpiperazina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₆H₅₉N₁₀O₂S: 815,4543, encontrado: 815,4534.

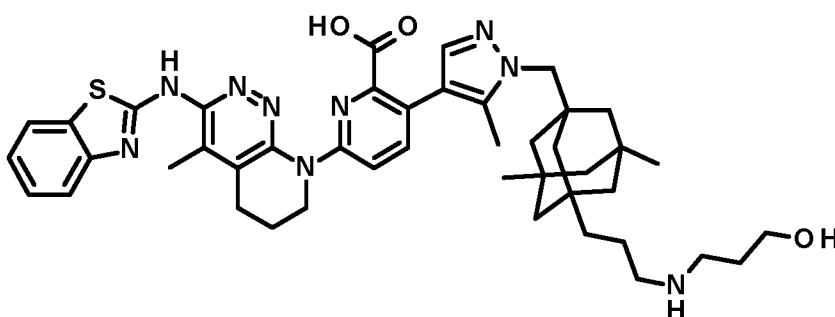
20 **Ejemplo 169:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(3-morfolinopropil)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 13** y morfolina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₅H₅₆N₉O₃S: 802,4227, encontrado: 802,4221.

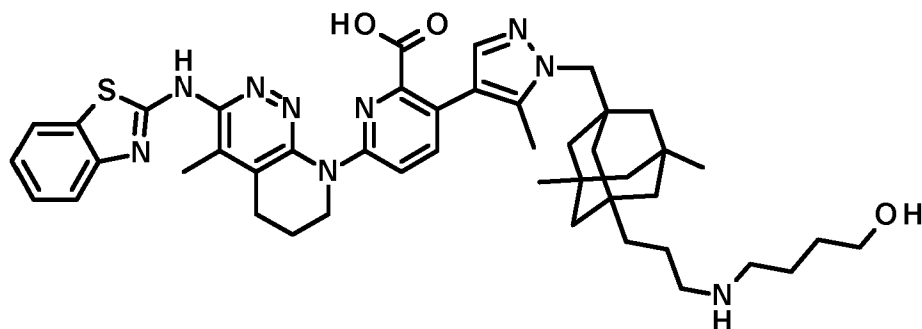
- 5 **Ejemplo 170:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-(3-hidroxipropilamino)propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 13** y 3-aminopropan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

- 10 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₆N₉O₃S: 790,4227, encontrado: 790,4220.

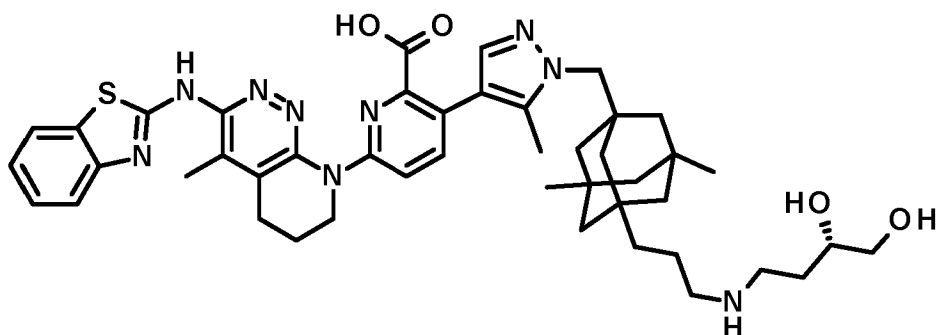
Ejemplo 171: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-(4-hidroxibutilamino)propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 13** y 4-(amino)butan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

- 15 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₅H₅₈N₉O₃S: 804,4383, encontrado: 804,4377.

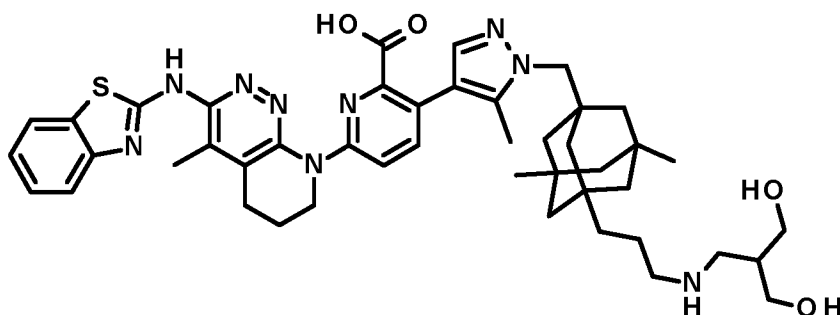
Ejemplo 172: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[[[(3S)-3,4-dihidroxibutil]amino]propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 13** y 2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanamina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₂H₅₂N₉O₅S: 820,4332, encontrado: 820,4328.

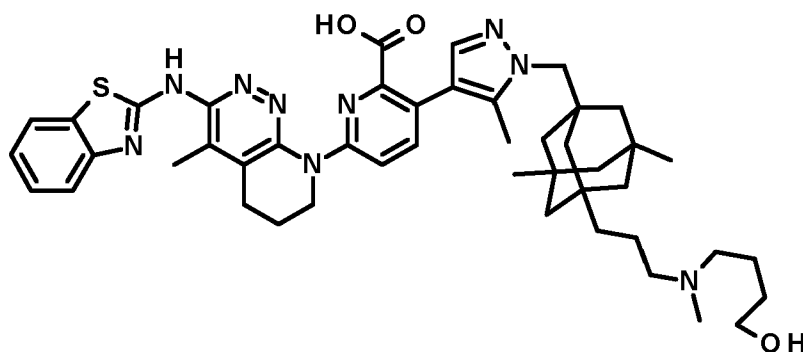
- 5 **Ejemplo 173:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



- 10 Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 13** y 2-(aminometil)propano-1,3-diol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₂H₅₂N₉O₅S: 820,4332, encontrado: 820,4329.

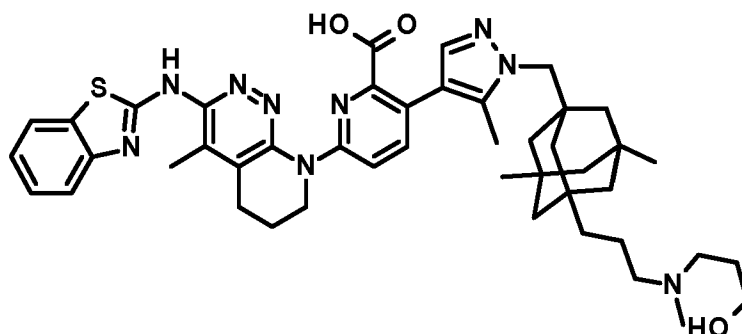
Ejemplo 174: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



- 15 Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 13** y 4-(metilamino)butan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₃H₅₄N₉O₄S: 818,4540, encontrado: 818,4536.

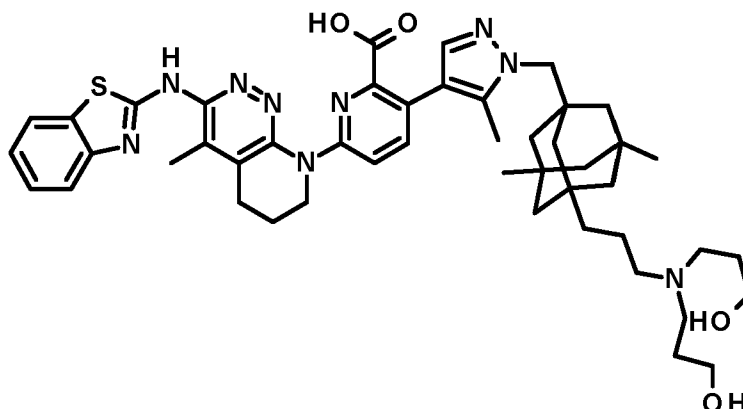
- 20 **Ejemplo 175:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 13** y 3-(metilamino)propan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₂H₅₂N₉O₄S: 804,4383, encontrado: 804,4380.

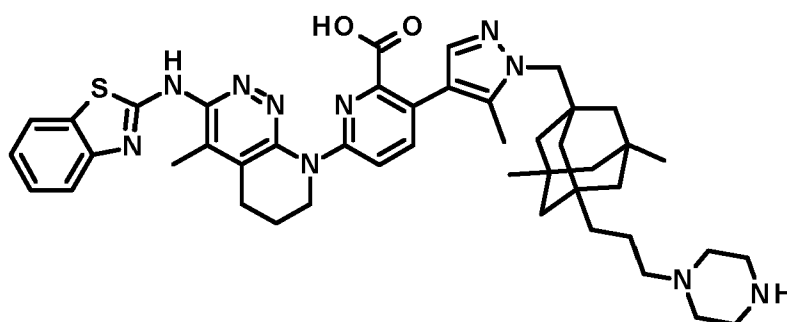
- 5 **Ejemplo 176:** Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[3-bis(3-hidroxiopropil)amino]propil]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 13** y 3-(3-hidroxiopropilamino)propan-1-ol como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

- 10 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₆N₉O₅S: 848,4645, encontrado: 848,4645.

Ejemplo 177: Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(3-piperazin-1-ilpropil)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico

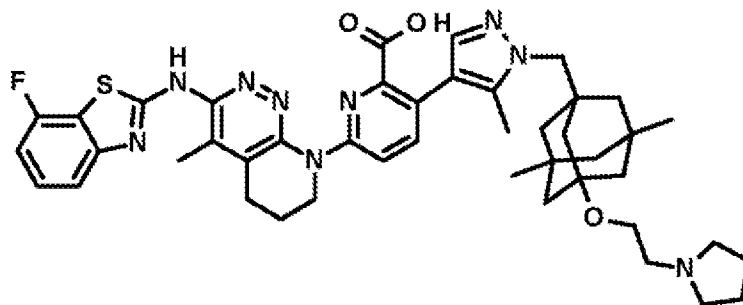


Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo de la **Preparación 13** y piperazina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

- 15 **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₆N₉O₅S: 801,4387, encontrado: 801,4370.

Ejemplo 178: Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-

fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico



Etapla A: 6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-(2-hidroxietoxi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxilato de metilo

- 5 Usando el **Procedimiento General I de Buchwald** a 130 °C durante 2 h, partiendo de 130 mg (0,2 mmol) del producto de la **Preparación 12**, Etapa C y 52 mg (1,5 eq.) de la 7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina, se obtuvieron 139 mg (88 %) del producto deseado.

10 **RMN de ¹H** (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,95 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,45-7,35 (a., 1H), 7,38 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,46 (a., 1H), 4 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,30/1,25 (d+d, 4H), 1,18/1,12 (d+d, 4H), 1,07/1,00 (d+d, 2H), 0,87 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 157,1, 140,0, 137,5, 127,7, 119,3, 108,3, 62,1, 61,5, 59,0, 52,7, 50,1, 47,0, 46,0, 45,5, 43,3, 30,2, 24,3, 21,6, 12,5, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₁H₄₈FN₈O₄S: 767,3482, encontrado: 767,3503.

15 **Etapla B:** 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(p-tolilsulfonilo)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxilato de metilo

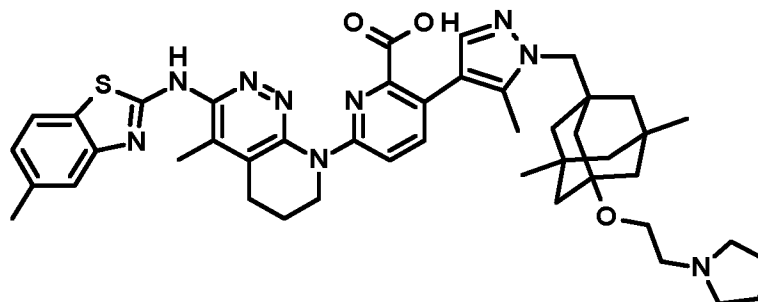
Al producto de la Etapa A (130 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (0,071 mL, 3 eq.) en DCM (2 mL) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de p-tolil sulfonilo (83 mg, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM y EtOAc como eluyentes) proporcionó el producto deseado (54 mg, 34 %).

20 **RMN de ¹H** (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,63-7,26 (a., 1H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (a., 1H), 7,39 (s, 1H), 7,05 (a., 1H), 4,06 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,28 (s, 2H), 1,20-1,06 (m, 4H), 1,20-1,06 (m, 4H), 1,02/0,97 (d+d, 2H), 0,84 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 140,0, 137,6, 130,6, 128,1, 127,6, 119,3, 108,3, 71,5, 58,9, 58,4, 52,6, 49,9, 46,6, 45,9, 45,5, 43,0, 30,1, 24,3, 21,6, 21,6, 12,5, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₁H₄₈FN₈O₄S: 921,3592, encontrado: 921,3567.

Etapla C: ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

- 30 Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo del producto de la Etapa B y pirrolidina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado. **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₄H₅₃FN₉O₃S: 806,3976, encontrado: 806,3974.

Ejemplo 179: Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5- metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7- dihidro-5H-pirido [2,3-c] piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico



Etapa A: 3-[1-[[3-(2-hidroxietoxi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General I de Buchwald** a 130 °C durante 1,5 h, partiendo de 140 mg (0,22 mmol) del producto de la **Preparación 12**, Etapa C y 54,3 mg (1,5 eq.) de la 5-metil-1,3-benzotiazol-2-amina, se obtuvieron 126 mg (75 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm 12,08/10,89 (s a/s a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (a, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (a, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,46 (s a, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (cn, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,30/1,25 (d+d, 4H), 1,18/1,12 (d+d, 4H), 1,08/1,02 (d+d, 2H), 0,87 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm 139,8, 137,5, 123,6, 121,6, 119,0, 62,1, 61,5, 59,0, 52,7, 50,1, 47,0, 46,0, 45,4, 43,3, 30,2, 24,3, 21,7, 21,6, 12,6, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$: 763,3760, encontrado: 763,3754.

Etapa B: 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxilato de metilo

Al producto de la Etapa A (119 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (0,066 mL, 3 eq.) en DCM (2 mL) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de p-tolil sulfonilo (76 mg, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM y EtOAc como eluyentes) proporcionó el producto deseado (93 mg, 65 %).

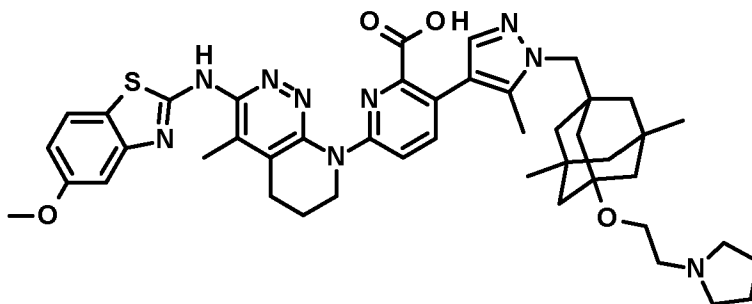
RMN de ^1H (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm 12,17/10,83 (s a/s a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,69 (a, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,42 (a, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,07 (t, 2H), 4 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (cn, 2H), 1,29 (s, 2H), 1,17/1,1 (d+d, 4H), 1,12/1,1 (d+d, 4H), 1,02/0,97 (d+d, 2H), 0,84 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm 139,8, 137,6, 130,6, 128,1, 123,6, 119,0, 71,5, 58,8, 58,4, 52,7, 49,9, 46,6, 45,9, 45,4, 43,0, 30,1, 24,3, 21,6, 21,6, 21,6, 12,6, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2$: 917,3842, encontrado: 917,3840.

Etapa C: ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]- 6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo del producto de la Etapa **B** y pirrolidina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₅H₅₆N₉O₃S: 802,4227, encontrado: 802,4220.

Ejemplo 180: Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5- metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7- dihidro-5*H*-pirido [2,3-*c*] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico



Etapa A: 3-[1-[[3-(2-hidroxietoxi)-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridin-2-carboxilato de metilo

Usando el **Procedimiento General I de Buchwald** a 130 °C durante 2,5 h, partiendo de 140 mg (0,22 mmol) del producto de la **Preparación 12, Etapa C** y 60 mg (1,5 eq.) de la 5-metil-1,3-benzotiazol-2-amina, se obtuvieron 129 mg (75 %) del producto deseado.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (a., 1H), 7,38 (s, 1H), 7,02 (a., 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,46 (a., 1H), 4,00 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,30/1,25 (d+d, 4H), 1,18/1,12 (d+d, 4H), 1,08/1 (d+d, 2H), 0,87 (s, 6H); **RMN de ^{13}C** (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm 139,8, 137,5, 122,6, 119,0, 110,5, 62,1, 61,5, 58,9, 55,8, 52,6, 50,1, 47,0, 46,0, 45,4, 43,3, 30,2, 24,3, 21,7, 12,6, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$: 779,3703, encontrado: 779,3687.

Etapla B: 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(p-tolilsulfonilo)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxilato de metilo

Al producto de la Etapa A (122 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (0,066 mL, 3 eq.) en DCM (2 mL) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de p-tolil sulfonilo (77 mg, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, DCM y EtOAc como eluyentes) proporcionó el producto deseado (79 mg, 54 %).

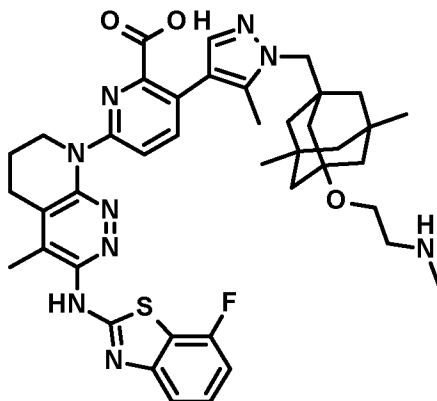
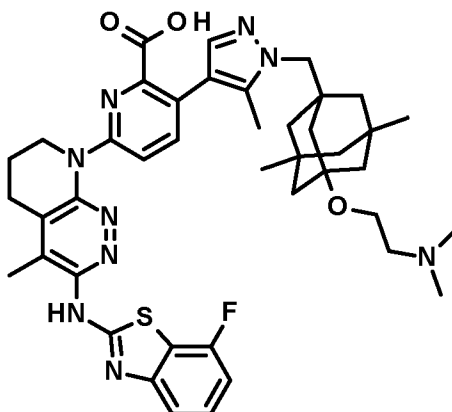
RMN de ¹H (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12,17/10,83 (s a/s a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (d a, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,02 (a, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (cn, 2H), 1,29 (s, 2H), 1,17/1,1 (d+d, 4H), 1,12/1,10 (d+d, 4H), 1,02/0,97 (d+d, 2H), 0,84 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 139,9, 137,6, 130,6, 128,1, 119,0, 110,6, 71,5, 58,8, 58,4, 55,9, 52,6, 49,9, 46,6, 45,9, 45,8, 43,0, 30,1, 24,3, 21,6, 21,6, 12,7, 10,9; **HRMS-ESI** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₉H₅₇N₈O₇S₂: 933,3792, encontrado: 933,3794.

Etapla C: ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

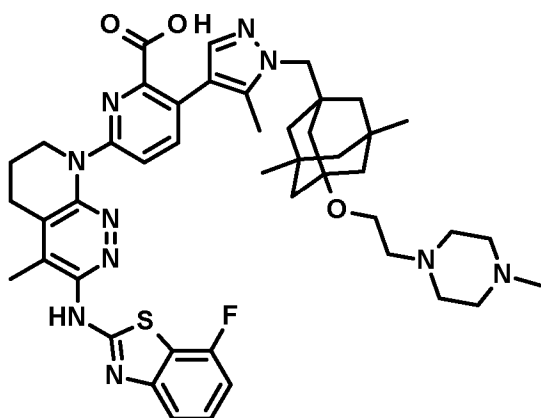
Usando el **Procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas** partiendo del producto de la Etapa B y pirrolidina como la amina adecuada, se obtuvo el producto deseado.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₄₅H₅₇N₉O₄S: 818,4176, encontrado: 818,4172.

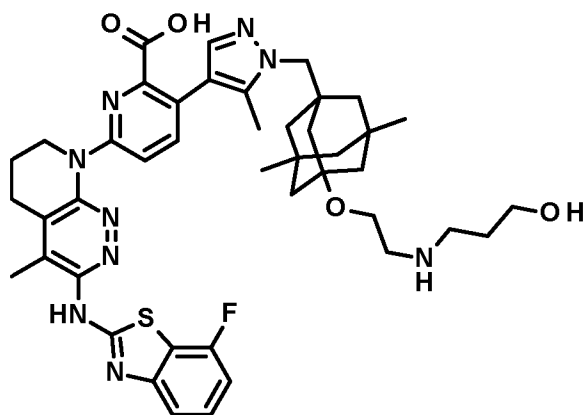
Los compuestos de los siguientes Ejemplos 181-219 se sintetizan usando el procedimiento general de sustitución e hidrólisis de aminas partiendo de uno de los derivados de benzotiazol de las Preparaciones 12, 13, 14 o análogos y la amina adecuada.

Ejemplo 181: Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]-1-adamantil]metil]-5- metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico**Ejemplo 182: Ácido 3-[1-[[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico**

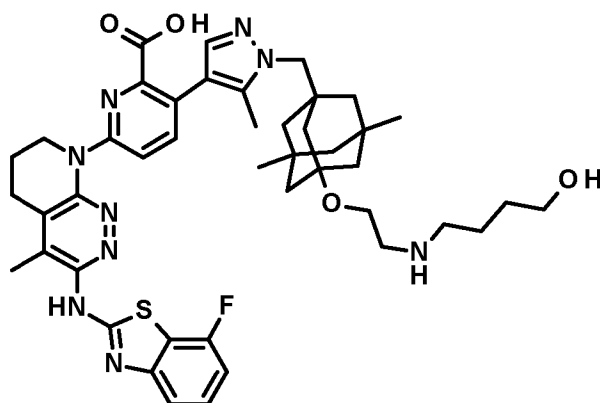
Ejemplo 183: Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico



5 **Ejemplo 184:** Ácido 6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(3-hidroxipropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico

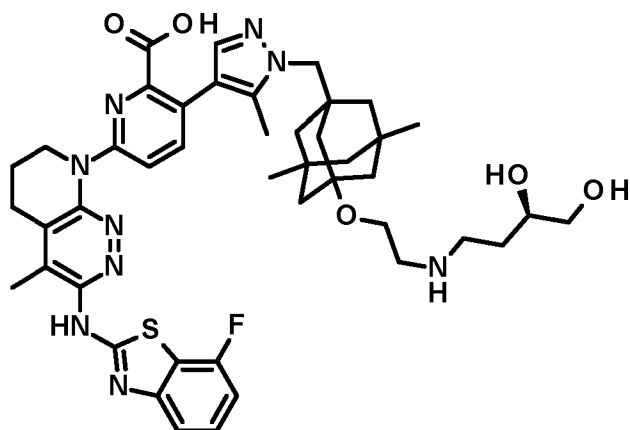


Ejemplo 185: Ácido 6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c] piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-hidroxibutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico

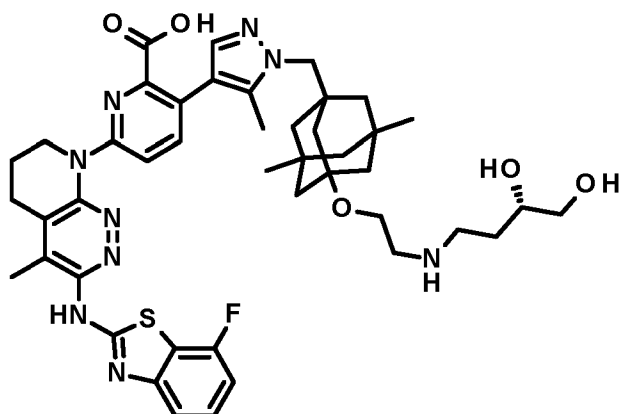


10

Ejemplo 186: Ácido 3-[1-[[3-[2-[(3R)-3,4-dihidrobutil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1 adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

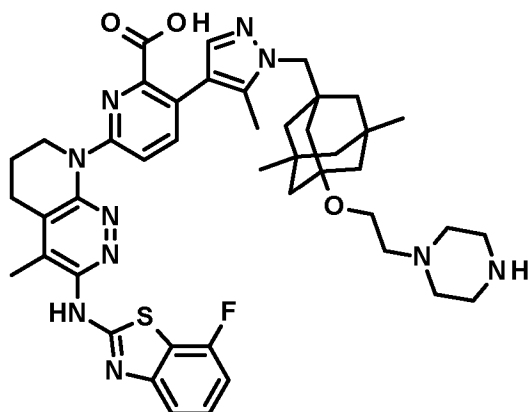


Ejemplo 187: Ácido 3-[1-[[3-[2-[[[(3S)-3,4-dihidroxiutil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil] -5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico



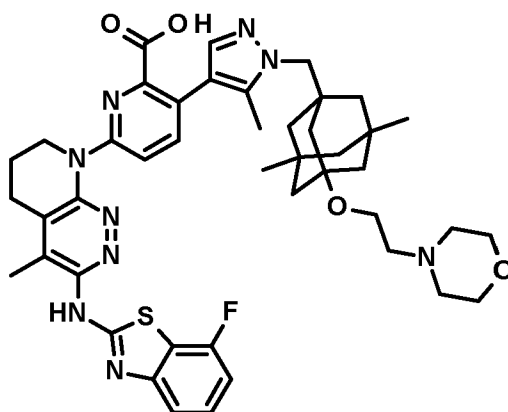
5

Ejemplo 188: Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-piperazin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico

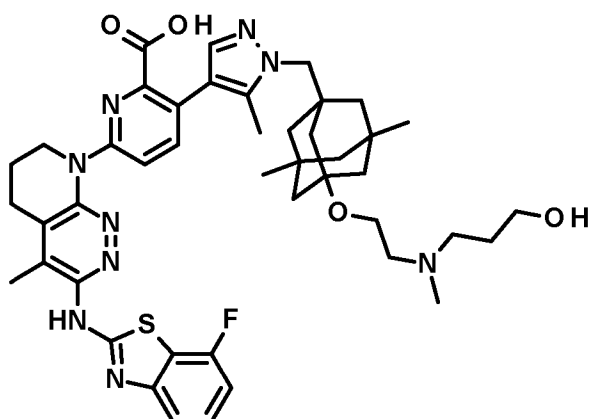


10

Ejemplo 189: Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido [2,3-c] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico

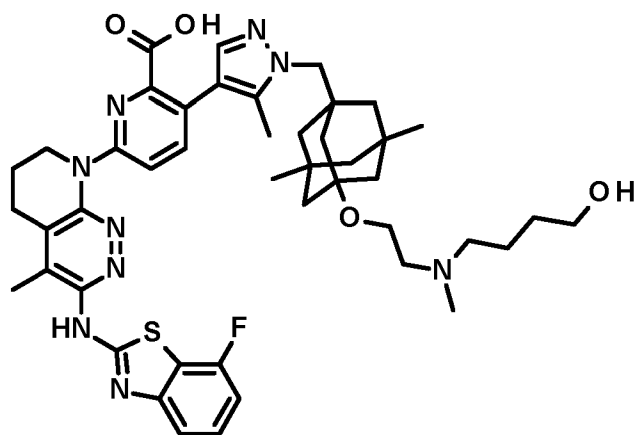


Ejemplo 190: Ácido 6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido [2,3-*c*] piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[3-hidroxipropil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico

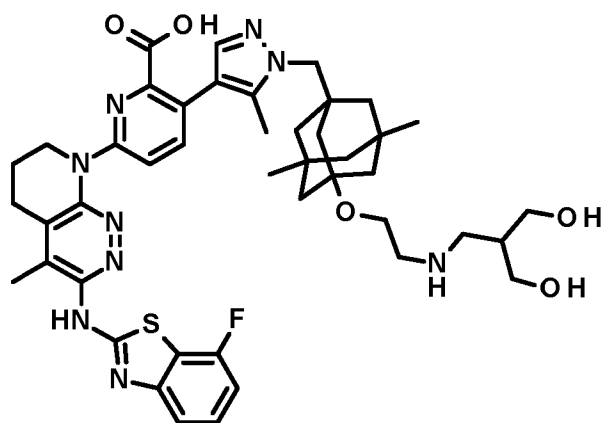


5

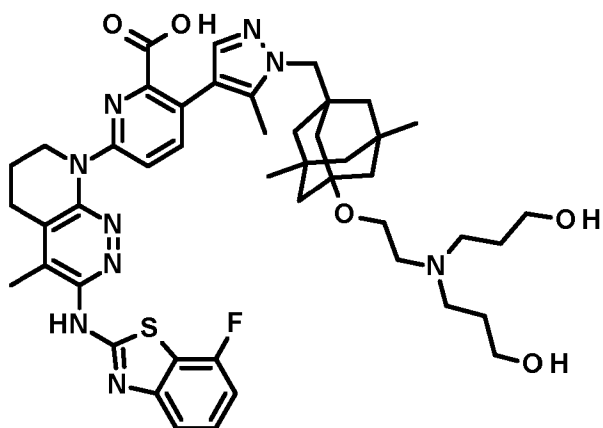
Ejemplo 191: Ácido 6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido [2,3-*c*] piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[4-hidroxibutil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico



Ejemplo 192: Ácido 6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido [2,3-*c*] piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[[3-hidrox-2-(hidroximetil)propil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]piridina-2-carboxílico

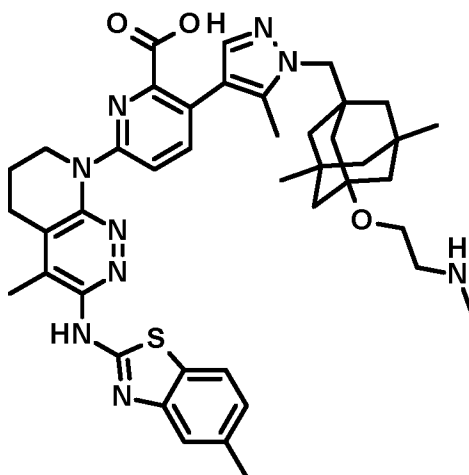


Ejemplo 193: Ácido 3-[1-[[3-[2-bis(3-hidroxipropil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil] metil] -5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico



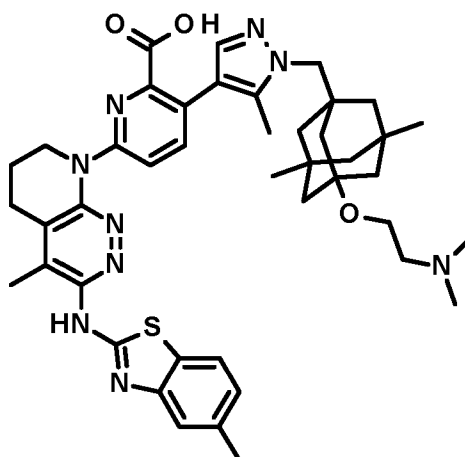
5

Ejemplo 194: Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

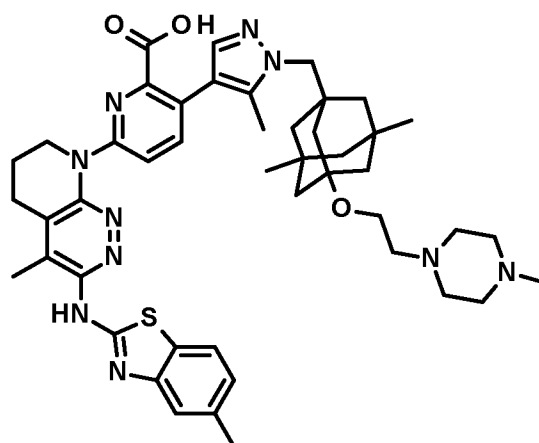


Ejemplo 195: Ácido 3-[1-[[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

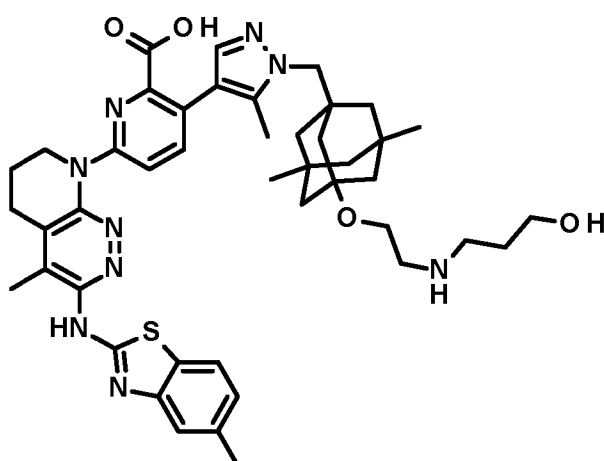
10



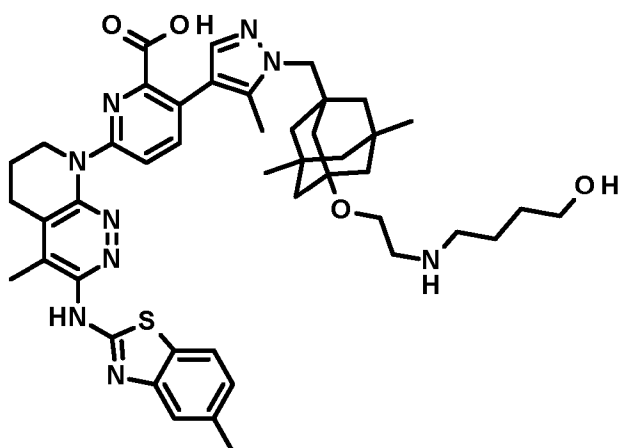
Ejemplo 196: Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico



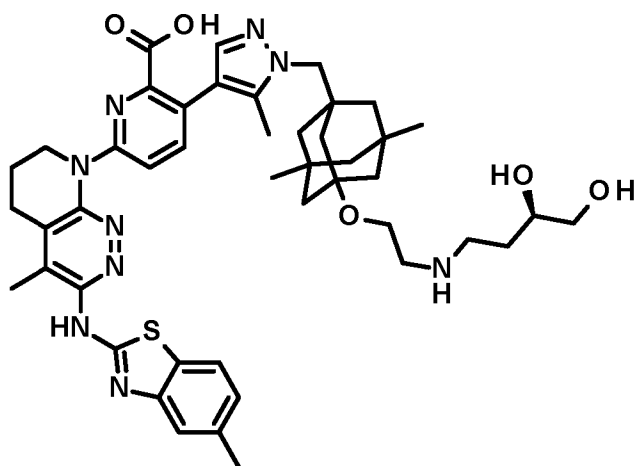
5 **Ejemplo 197:** Ácido 3-[1-[[3-[2-(3-hidroxiopropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico



10 **Ejemplo 198:** Ácido 3-[1-[[3-[2-(4-hidroxiutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

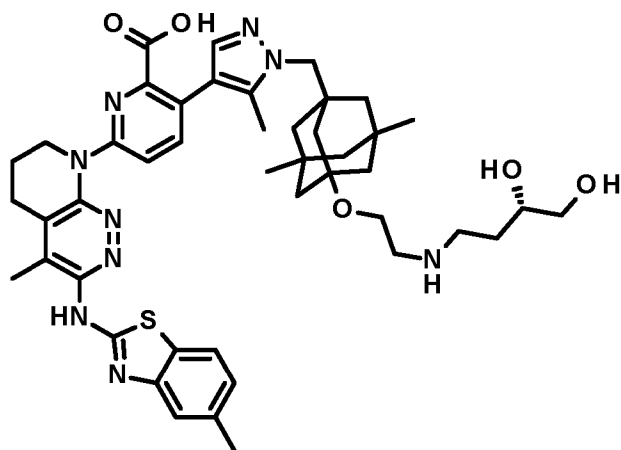


Ejemplo 199: Ácido 3-[1-[[3-[2-[[3*R*]-3,4-dihidroxiutil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1- adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2- il)amino]-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

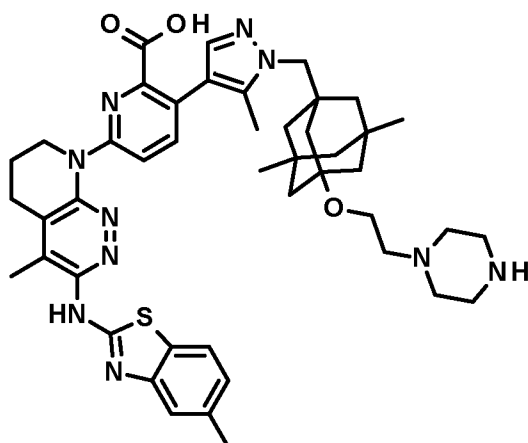


5

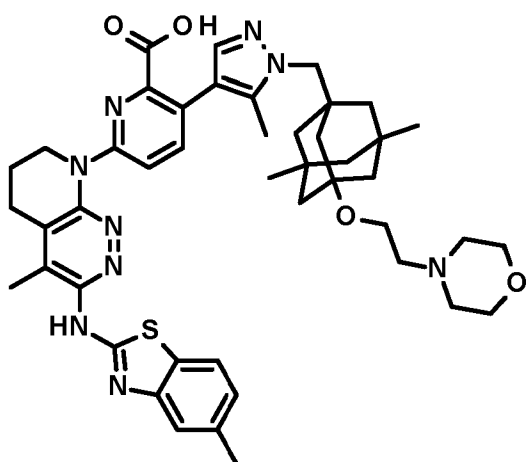
Ejemplo 200: Ácido 3-[1-[[3-[2-[[3*S*]-3,4-dihidroxiutil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2- il)amino]-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico



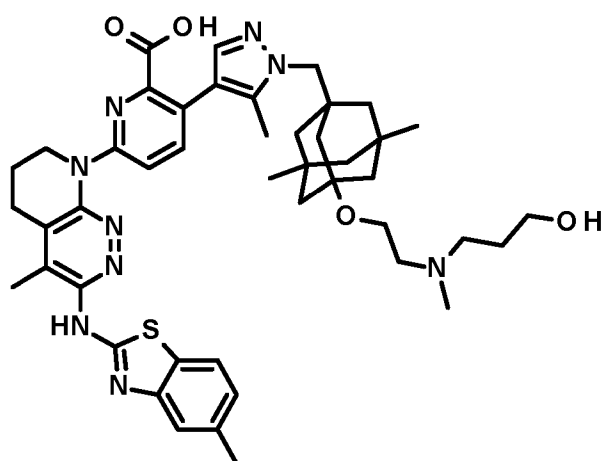
Ejemplo 201: Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-piperazin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5- metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7- dihidro-5*H*-pirido [2,3-*c*] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico



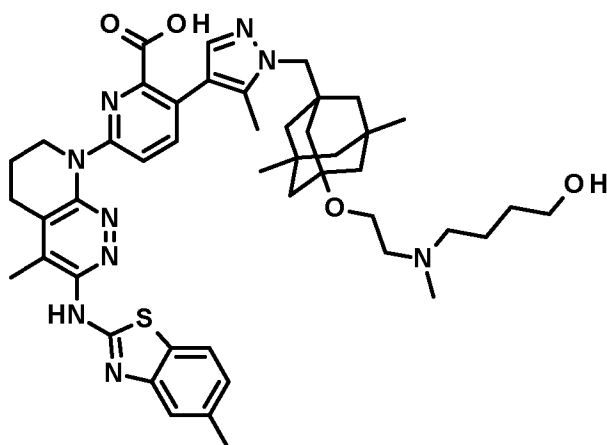
Ejemplo 202: Ácido 3-[1-[[[3,5-dimetil-7-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5*H*-pirido [2,3-*c*] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico



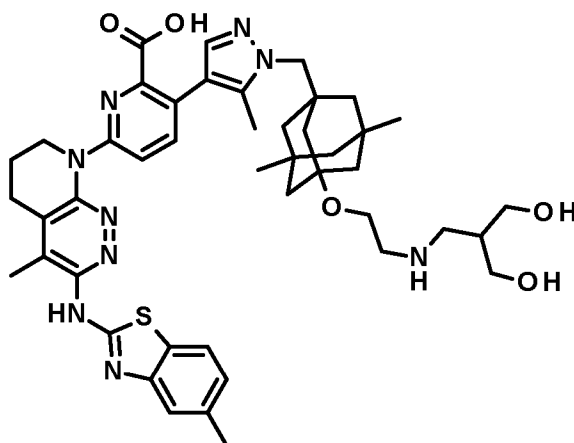
5 **Ejemplo 203:** Ácido 3-[1-[[[3-[2-[3-hidroxipropil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico



10 **Ejemplo 204:** Ácido 3-[1-[[[3-[2-[4-hidroxibutil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

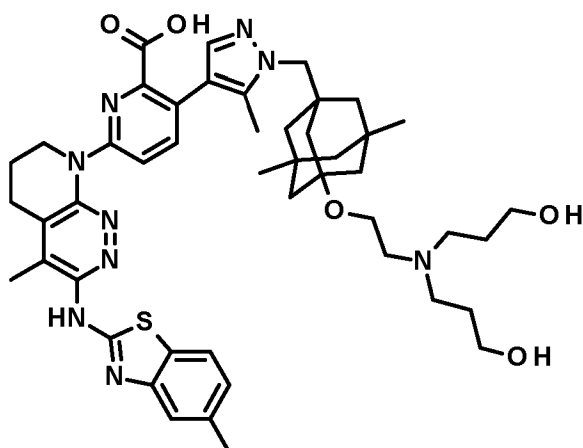


Ejemplo 205: Ácido 3-[1-[[3-[2-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil] amino] etoxi] -5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

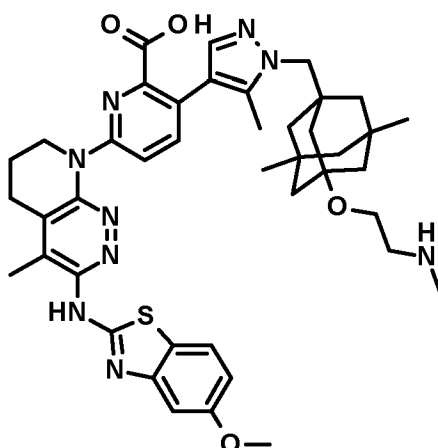


5

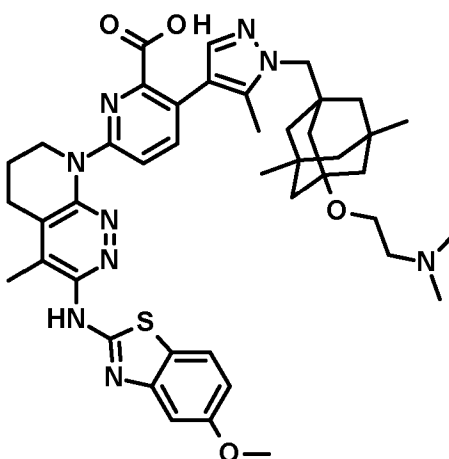
Ejemplo 206: Ácido 3-[1-[[3-[2-[bis(3-hidroxi)propil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico



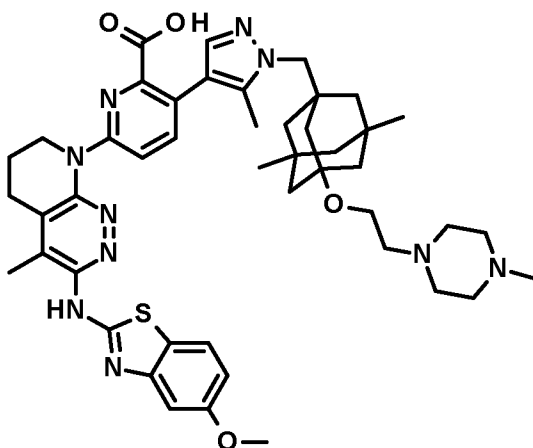
Ejemplo 207: Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido [2,3-*c*] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico



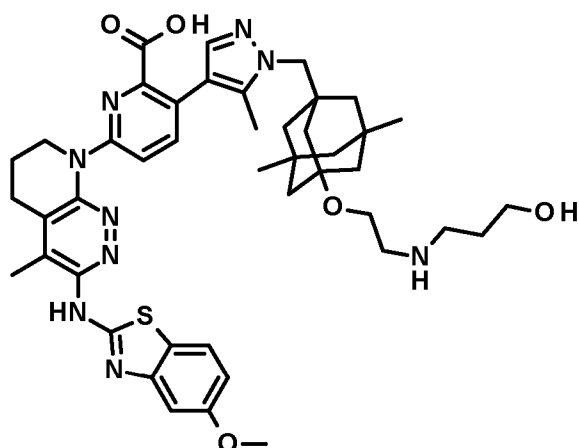
Ejemplo 208: Ácido 3-[1-[[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5- metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7- dihidro-5*H*-pirido [2,3-*c*] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico



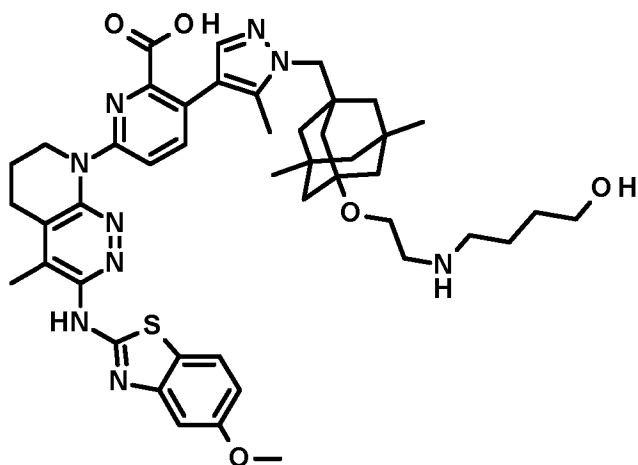
5 **Ejemplo 209:** Ácido 3-[1-[[3-[[3,5-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-adamantil] metil] -5-metil-pirazol-4-il] -6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico



10 **Ejemplo 210:** Ácido 3-[1-[[3-[2-(3-hidroxipropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil] metil] -5-metil-pirazol-4-il] -6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

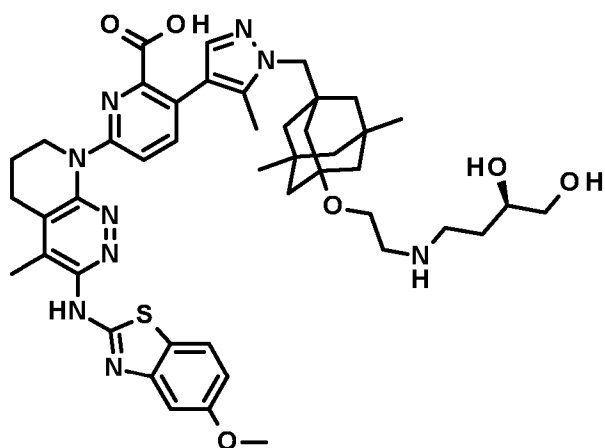


Ejemplo 211: Ácido 3-[1-[[3-[2-(4-hidroxibutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil] metil] -5-metil-pirazol-4-il] -6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico



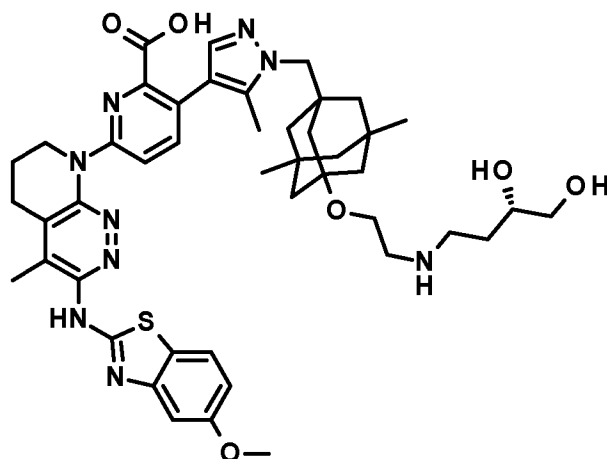
5

Ejemplo 212: Ácido 3-[1-[[3-[2-[[3*R*]-3,4-dihidroxybutil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1 adamantil] metil] -5-metil-pirazol-4-il] -6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

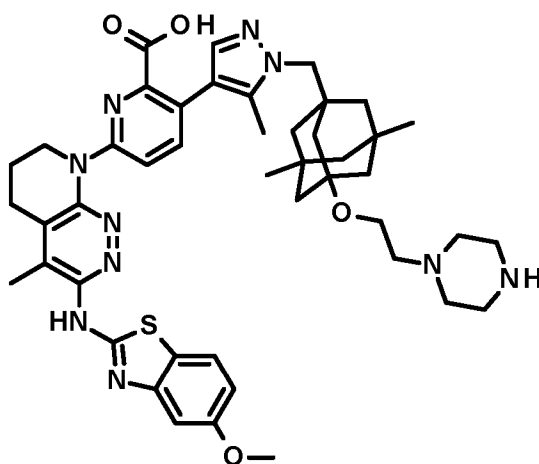


10 **Ejemplo 213:** Ácido 3-[1-[[3-[2-[[3*S*]-3,4-dihidroxybutil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil] metil] -5-metil-pirazol-4-il] -6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

il]piridina-2-carboxílico

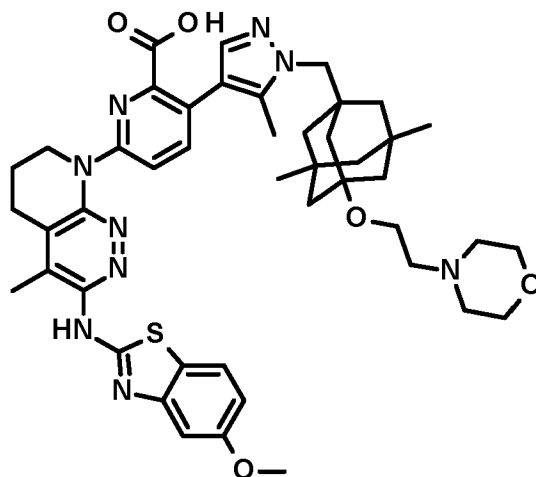


Ejemplo 214: Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-piperazin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5- metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7- dihidro-5*H*-pirido [2,3-*c*] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico



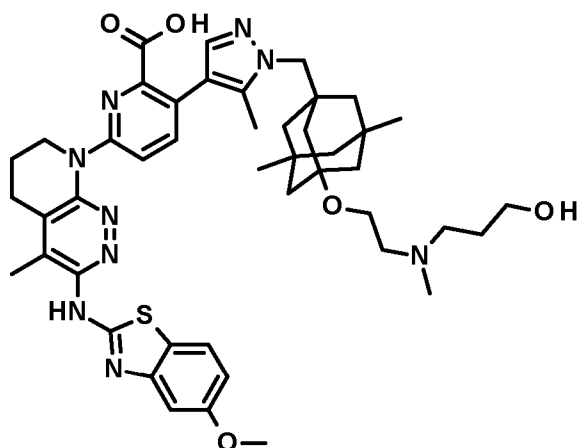
5

Ejemplo 215: Ácido 3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil]-5- metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7- dihidro-5*H*-pirido [2,3-*c*] piridazin-8-il] piridina-2-carboxílico

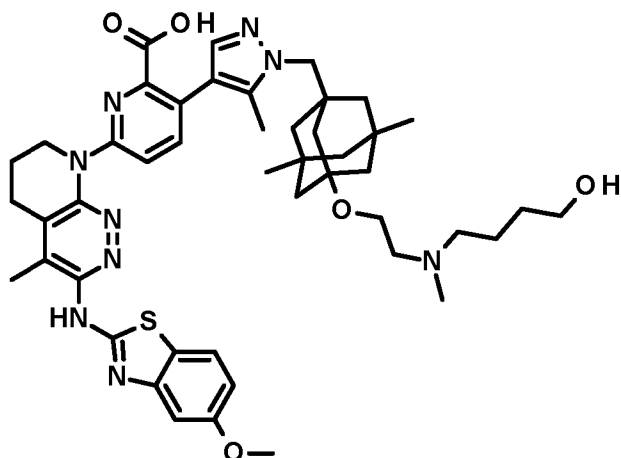


10

Ejemplo 216: Ácido 3-[1-[[3-[2-[3-hidroxipropil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil] metil] -5-metil-pirazol-4-il] -6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

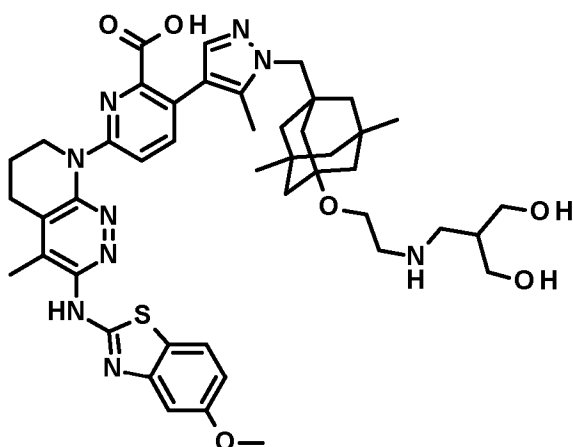


Ejemplo 217: Ácido 3-[1-[[3-[2-[4-hidroxibutil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico



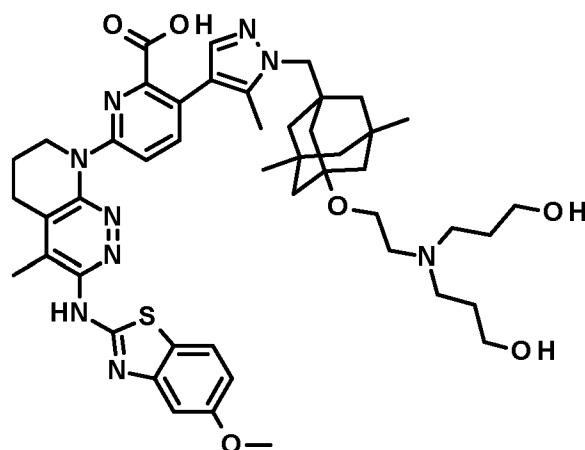
5

Ejemplo 218: Ácido 3-[1-[[3-[2-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil] amino] etoxi] -5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3- benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico

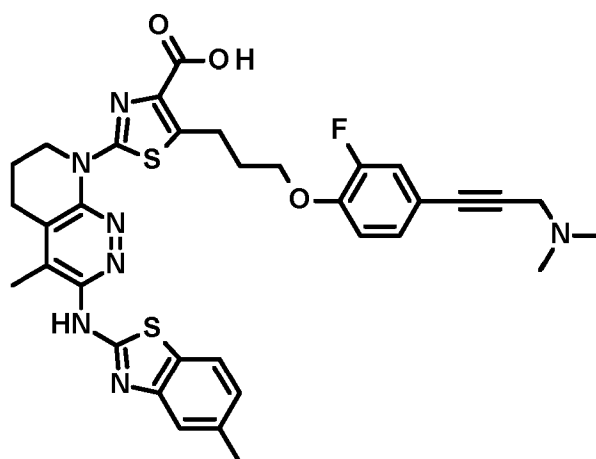


Ejemplo 219: Ácido 3-[1-[[3-[2-[bis(3-hidroxipropil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-

carboxílico

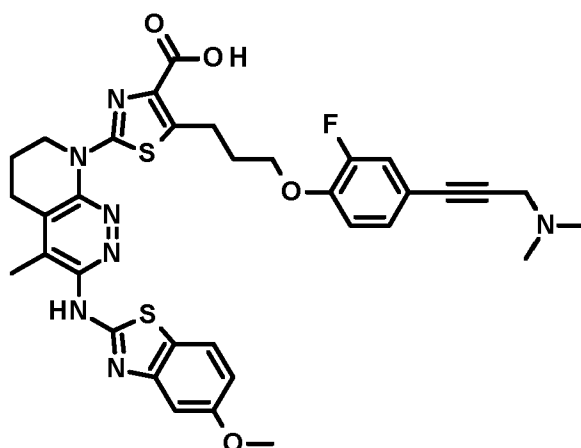


Ejemplo 220: Ácido 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[4-metil-3-[(5-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il] tiazol-4-carboxílico



5

Ejemplo 221: Ácido 5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]-2-[3-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c] piridazin-8-il] tiazol-4-carboxílico



ESTUDIO FARMACOLÓGICO

10 **EJEMPLO A: Datos del ensayo de polarización de fluorescencia**

La polarización de la fluorescencia mide la rotación de una especie fluorescente en solución, cuanto más grande sea la molécula, más polarizada será la emisión de fluorescencia.

La sonda fluorescente a base de PUMA (número de acceso primario de UniProtKB® Q9BXH1 - SEQ ID: 01) Fluoresceína-betaAla-Ahx-AREIGAQLRRMADDLNAQY-OH de Biopéptidos se une a **GST**(1-218)-(FACTOR_XA)-**hsBCLXL**(2-209) que tiene una secuencia de aminoácidos (SEQ ID: 02):

[MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNL
PY
YIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNLMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSR
IAYS
SKDF
ETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMD
P
MCL
DAFPKLVCFKKRIEAI
PQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPKSD
LIEGR
GIPE
FEFSQSNREL
VVDFLSYKLSQKGYSWSQFSDVEENRTEAPEGTESEMETPSAINGNPS
WHLADSPAVNGATGHSSSLDAREVIPMAAVKQALREAGDEFELRYRRAFS
DLTSQ
L
HITPGTAYQSFEQVVNELFRDGVNWGRIVAFFSFGGALCVESVDKEMQV
LVSRIA
AAW
MATYLN
DHLEPWIQENGWDTFVELYGNNA
AESRKGQER] (GST número de acceso primario de UniProtKB®
PO8515 y BCLXL número de acceso primario de UniProtKB® Q07817-1),

dando como resultado un aumento de la anisotropía. Si se añade un compuesto que se une competitivamente al mismo sitio que la sonda, liberándola de este modo, la anisotropía disminuye debido al aumento de la cantidad de sonda libre.

Se preparó una dilución en serie de 11 puntos de cada compuesto en DMSO, las condiciones finales del tampón fueron ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico 10 mM [HEPES], NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, pH 7,4 y DMSO al 5 %. La concentración final de proteína en el ensayo fue de 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 fluorescencia en un lector de placas Biotek SynergyNeo (Excitación 485 nm, emisión 525 nm, lecturas paralelas y perpendiculares). Las curvas dosis-respuesta se trazaron con el software XL-Fit usando un modelo logístico de 4 parámetros (modelo sigmoideo de dosis-respuesta) y se determinaron las concentraciones inhibitoras que proporcionaron un aumento del 50 % en la intensidad de 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, 1 de julio; 37 (edición WebServer): 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	K_i (M)
1	3,7E-05
2	> 1E-05
3	3,6E-05
4	> 1E-05
5	> 1E-05
6	> 1E-05
7	9,9E-06
8	1,1E-06
9	1,3E-08
10	2,1E-07
11	9,2E-09
12	3,0E-08

13	9,2E-09
14	5,5E-09
15	2,3E-09
16	1,2E-07
17	2,0E-09
18	5,0E-06
19	3,3E-06
20	8,5E-08
21	1,6E-06
22	3,0E-09
23	1,1E-09
24	< 1E-09
25	1,2E-07
26	1,5E-05
27	< 1E-09
28	1,4E-08
29	9,6E-09
30	< 1E-09
31	< 1E-09
32	< 1E-09
33	5,5E-09
35	< 1E-09
36	< 1E-09

EJEMPLO B: Datos del ensayo de inactivación

El ensayo de inactivación de la fluorescencia mide el cambio en la intensidad de la fluorescencia de la proteína BCL-xL marcada con Cy5 C-terminalmente, His-His-(EK)-hsBCLXL(2-I97HN197C1 (número de acceso primario de UniProtKB® Q07817-1) que tiene una secuencia de aminoácidos (SEQ ID: 03):

[MHHHHHHHHGATGSTAGSGTAGSGASTGGTGATHHHHHHHHDDDDKSPMG
 SQSNRELVDFLSYKLSQKGYSWSQFSDVEENRTEAPEGTESEMETPSAINGNPSWH
 LADSPAVNGATGHSSSLDAREVIPMAAVKQALREAGDEFELRYRRAFSDLTSQLHITP
 GTAYQSFEQVVNELFRDGVNWGRIVAFFSFGGALCVESVDKEMQVLVSRIAAMAT

YLNDHLEPWIQENGWDTFVELYG] que está unida en la región C-terminal al aminoácido X que corresponde a una cisteína marcada en el azufre con Sulfo-Cyanine5 de Lumiprobe GmbH número de catálogo 13380,

tras la unión de un péptido marcado C-terminalmente derivado de PUMA (número de acceso primario de UniProtKB® Q9BXH1) que tiene una secuencia de aminoácidos (SEQ ID: 04): [QWAREIGAQLRRMADDLNAQY] que está unida 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 como resultado un aumento de la intensidad de fluorescencia de la proteína debido al desplazamiento del inactivador de la fluorescencia.

Se preparó una dilución en serie de 11 puntos de cada compuesto en DMSO, las condiciones finales del tampón fueron ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico 10 mM [HEPES], NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, pH 7,4 y DMSO al 5 %. La concentración final de proteína en el ensayo fue de 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 fluorescencia en un lector de placas Biotek SynergyNeo (Excitación 620 nm, emisión 680 nm). Las curvas dosis-respuesta se trazaron con el software XL-Fit usando un modelo logístico de 4 parámetros (modelo sigmoideo de dosis-respuesta) y se determinaron las concentraciones inhibitoras que proporcionaron un aumento del 50 % en la intensidad de 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, 1 de julio; 37 (edición WebServer): W441-W445.

Los resultados se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2

Ejemplo	K_i (M)
22	2,5E-11
23	5,1E-11
24	8,0E-12
27	8,5E-12
30	3,6E-12
31	8,2E-12
32	4,6E-12
33	1,4E-09
34	1,9E-12
35	7,7E-12
36	1,7E-12
37	7,7E-12
38	2,9E-12
39	9,8E-12
40	5,7E-11
41	2,5E-12
42	2,8E-12
43	3,1E-12
44	1,5E-12
45	4,9E-12
46	1,5E-11
47	8,9E-12
48	1,6E-12
49	6,4E-11
50	7,1E-11

51	1,2E-11
52	1,3E-12
53	6,6E-12
54	1,2E-12
55	9,2E-12
56	4,9E-11
57	3,0E-12
58	4,8E-12
59	2,3E-11
60	8,9E-12
61	3,3E-11
62	3,4E-12
63	8,1E-11
64	5,2E-12
65	5,0E-12
66	1,2E-11
67	3,2E-12
68	3,8E-12
69	3,7E-12
70	1,7E-11
71	4,5E-12
72	8,0E-11
73	2,5E-12
74	1,0E-11
75	3,3E-12
76	1,8E-12
77	1,7E-10
78	2,3E-11
79	5,2E-12
80	6,5E-12
81	1,5E-11
82	2,3E-11
83	2,6E-11
84	5,3E-11
85	4,4E-11

ES 2 975 087 T3

86	1,9E-11
87	4,4E-11
88	1,0E-11
89	2,8E-12
90	2,2E-12
91	5,7E-12
92	1,7E-12
93	2,4E-12
94	1,5E-12
95	5,6E-12
96	2,2E-12
102	4,5E-12
125	6,7E-12
126	6,7E-11
127	2,1E-12
128	1,8E-12
129	4,7E-12
130	2,3E-12
131	4,5E-12
132	2,0E-12
133	2,1E-12
134	2,8E-12
135	1,8E-12
136	1,4E-12
137	9,9E-13
138	7,1E-13
139	2,0E-11
140	3,2E-12
141	8,5E-12
142	2,6E-12
143	1,4E-12
144	1,4E-12
145	1,8E-12
146	3,2E-12
147	4,6E-12

148	5,9E-12
149	3,7E-12
150	1,5E-12
151	1,5E-12
152	1,7E-12
153	1,2E-12
154	N.º de N/A
155	N.º de N/A
156	N.º de N/A
157	N.º de N/A
158	N.º de N/A
159	N.º de N/A
160	N.º de N/A
161	N.º de N/A
162	N.º de N/A
163	N.º de N/A
164	N.º de N/A
165	N.º de N/A
166	2,7E-12
167	1,9E-12
168	2,9E-12
169	N.º de N/A
170	2,7E-12
171	N.º de N/A
172	2,0E-12
173	N.º de N/A
174	N.º de N/A
175	N.º de N/A
176	N.º de N/A
177	N.º de N/A
178	2,2E-12
179	2,9E-12
180	1,2E-12

Los resultados de las Tablas 1 y 2 muestran que la mayoría de los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la proteína Bcl-xL.

EJEMPLO C: 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 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, 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 por calor al 10 %, penicilina (100 UI/mL), estreptomicina (100 µg/mL) y L-glutamina (2 mM). Las células se cultivaron a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO₂ a un 5 %. Las células se sembraron en placas de 96 micropocillos (150 µl por pocillo) y se expusieron a los compuestos durante 48 h (diluidos en serie 3,16 veces; 9 concentraciones de cada uno, por triplicado). Al final del tiempo de incubación, se añadieron 15 µl de solución de MTT (5mg/mL) por pocillo y las células se incubaron durante otras 4 h. Después, se añadieron 100 µl de Dodecil Sulfato de Sodio (SDS) al 10 %/HCl 10 mM por pocillo y la placa se incubó durante la noche, antes de la medición de la densidad óptica a 540 nm. Las CI₅₀ se calcularon usando el ajuste convencional de curvas de cuatro parámetros. La CI₅₀ se define como la concentración de compuesto a la que la señal de MTT se reduce al 50 % de la medida para el control. Los resultados representan la media de al menos 2 experimentos independientes y se presentan en la **Tabla 3** a continuación.

Tabla 3

Ejemplo	CI ₅₀ de H146 (M)	CI ₅₀ de MOLT-4 (M)
9	2,34E-06	N.º de N/A
10	>1,5E-05	>1,5E-05
11	6,36E-06	2,43E-06
13	7,9E-07	1,26E-07
14	3,08E-06	4,53E-07
15	2,6E-06	1,05E-06
17	3,93E-07	1,28E-07
20	3,1E-06	1,62E-07
21	>1,5E-05	4,23E-06
22	1,27E-08	3,42E-09
23	2,77E-09	9,48E-10
24	3,27E-08	4,85E-09
26	>1,5E-05	>=1,34E-05
27	6,53E-09	1,46E-09
28	3,14E-06	8,80E-07
30	6,55E-09	7,75E-10
31	8,82E-08	1,48E-08
32	N.º de N/A	9,87E-10

ES 2 975 087 T3

35	6,28E-08	3,02E-08
36	5,51E-09	N.º de N/A
37	1,02E-08	4,61E-09
38	2,21E-08	5,94E-08
39	3,36E-08	3,71E-08
40	2,08E-08	8,16E-09
41	3,67E-09	3,6E-10
42	3,02E-09	3,27E-10
43	1,17E-08	1,71E-09
44	1,07E-08	4,04E-09
45	1,06E-08	5,51E-10
46	1,11E-08	1,2E-09
47	7,31E-09	9,57E-10
48	2,25E-09	3,09E-10
49	3,34E-08	2,13E-09
50	8,77E-08	3,71E-09
51	9,6E-09	2,54E-09
52	1,07E-08	2,42E-09
53	1,49E-08	9,74E-09
54	5,95E-07	4,72E-08
55	5,65E-09	9,49E-10
56	1,29E-08	1,46E-09
57	5,54E-09	5,92E-10
58	6,65E-09	8,17E-10
59	1,73E-08	3,36E-09
60	8,86E-09	2,75E-09
61	1,2E-07	1,22E-07
62	6,9E-08	2,02E-08
63	2,02E-08	‡‡N/A
64	1,18E-08	3,05E-08
65	3,98E-09	2,66E-08
66	8,22E-09	2,01E-09
67	1,46E-08	7,4E-09
68	1,04E-08	2,91E-09
69	‡‡N/A	4,11E-09

70	1,69E-08	3,08E-09
71	9,3E-09	2,11E-09
72	††N/A	1,39E-08
73	1,47E-08	6,54E-09
75	††N/A	9,78E-09
76	††N/A	7,4E-10
77	††N/A	2,26E-07
78	††N/A	2,46E-09
79	††N/A	1,01E-09
80	††N/A	5,75E-10
81	††N/A	1,75E-10
82	††N/A	1,21E-09
83	††N/A	5,73E-10
84	††N/A	1,83E-09
85	††N/A	4,16E-10
86	††N/A	1,5E-09
88	††N/A	1,81E-10
89	††N/A	5,7E-10
90	††N/A	4,6E-10
91	††N/A	3,59E-10

Estos datos muestran que la mayoría de estos compuestos son activos en las células y pueden inducir una disminución dependiente de la dosis en la viabilidad de las estirpes celulares H146 y Molt-4.

Ejemplo	Cl ₅₀ de MOLT-4 (M)
92	4,58E-09
93	1,42E-08
94	6,16E-10
95	2,05E-10
96	8,27E-09
102	2,68E-10
125	9,53E-09
126	5,33E-08
127	1,37E-10
128	2,84E-10
129	3,11E-09
130	1,94E-09

ES 2 975 087 T3

131	2,75E-10
132	1,32E-09
133	1,68E-09
134	1,57E-09
135	3,05E-09
136	1,25E-09
137	5,78E-09
138	1,01E-09
139	9,95E-10
140	2,85E-09
141	9,8E-11
142	5,13E-11
143	5,46E-11
144	1,32E-08
145	2,65E-10
146	2,47E-10
147	8,52E-10
148	2,77E-10
149	9,82E-10
150	2,19E-10
151	8,24E-11
152	N.º de N/A
153	2,29E-10
154	4,49E-10
155	5,43E-10
160	>1,0E-07
166	4,29E-10
167	5,32E-11
168	2,91E-10
170	7,87E-10
172	3,25E-09
178	6,41E-10
179	9,16E-11
180	1,3E-10

EJEMPLO D: Estudio farmacodinámico y de regresión tumoral

Se determinaron los efectos terapéuticos y farmacodinámicos *in vivo* de moléculas pequeñas dirigidas a Bcl-xL en el modelo de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T MOLT-4 (LLA-T) tras su administración intravenosa (IV) u oral (VO).

5 **Materiales y métodos**

Se cultivaron células MOLT-4 (ATCC n.º CRL-1582) en RPMI suplementado con FBS al 10 %. Las células se volvieron a suspender en matrigel al 50 % (BD Biosciences) y se inocularon por vía subcutánea 0,1 mL con 5×10^6 células en el flanco derecho de ratones NOD SCID hembra (Charles River). Para los estudios de eficacia, cuando los tumores alcanzaron el volumen adecuado, los ratones se aleatorizaron (7 animales por grupo) usando el software Easy stat. El vehículo de control (HPBCD/HCl) o el Ejemplo 24 (2,5, 5 o 7,5 mg/kg) se inyectaron por vía intravenosa (dos veces por semana durante 3 semanas - c/ 3 días x 6 veces). El peso corporal de los ratones se controló tres veces por semana y el tamaño tumoral se midió usando calibres electrónicos. El volumen tumoral se estimó midiendo los diámetros mínimo y máximo del tumor usando la fórmula: $(\text{diámetro mínimo}) \times (\text{diámetro máximo}) / 2$. El último día con al menos la mitad de los animales de control aún presentes en el estudio (día 31), se calculó la inhibición del crecimiento tumoral usando la fórmula:

$$\left(1 - \frac{\text{Mediana (VT a Dx en el grupo tratado)}}{\text{Mediana (VT a Dx en el grupo de control)}}\right) \times 100$$

La respuesta se evaluó de la siguiente manera: RC (Respuesta Completa) si el tamaño tumoral era $\leq 25 \text{ mm}^3$ durante al menos tres mediciones consecutivas, RP (Respuesta Parcial) si el tamaño tumoral estaba comprendido entre 25 mm^3 y la mitad del tamaño inicial durante al menos tres mediciones consecutivas. Los ratones se sacrificaron en la primera medición en la que el volumen tumoral superó los 2000 mm^3 o en los primeros signos de deterioro de la salud del animal.

Para los estudios farmacodinámicos, cuando los tumores alcanzaron el volumen adecuado, los ratones se aleatorizaron (3 animales por grupo) usando el software Easy stat. Se dosificó Ejemplo 24 (7,5 mg/kg) IV (una vez al día - c/ día) en HPBCD/HCl u VO (una vez al día - c/ día) en PEG300/EtOH/Phosal (30/10/60). 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 %, cócteles de inhibidores de proteasas y fosfatasa - Calbiochem). Se prepararon lisados aclarados para la inmunodetección de PARP escindida y Caspasa 3 usando el kit de lisado de células enteras del panel de apoptosis MSD (MSD) en placas de 96 pocillos según las instrucciones del fabricante, y se analizaron en el QuickPlex SQ 120. Las muestras de sangre total se analizaron en el analizador hemático Coulter Ac-T diff (Beckman Coulter).

Todos los experimentos se realizaron según la normativa francesa vigente después de su aprobación por el Comité Ético del Instituto de Investigación Servier (IdRS, por sus siglas en inglés). Los ratones NOD SCID se mantuvieron según las directrices institucionales.

Resultados

La eficacia del Ejemplo 24 en xenoinjertos de MOLT-4 se ilustra en la **Figura 1**. El tratamiento se inició 12 días después de la inoculación de las células tumorales (tamaño promedio: 235 mm^3). Se dosificaron vehículo (HPBCD/HCl) o el Ejemplo 24 (2,5, 5 y 7,5 mg/kg) por vía IV cada 3 días durante un total de 6 administraciones.

El día 31 después del inicio del tratamiento, la Inhibición del Crecimiento Tumoral (%ICT) inducida por el Ejemplo 24 fue del 77,1 % a 2,5 mg/kg, del 78,7 % a 5 mg/kg y del 94,7 % a 7,5 mg/kg ($p < 0,05$), como se representa en la **Figura 1** y la **Tabla 4**. Se consiguió una regresión parcial (RP) en el 28,6 %, el 71,4 % y el 100 % de los casos, respectivamente. Se observó una regresión completa (RC) en el 14,3 % de los animales tratados con la dosis más alta.

No se observó ninguna pérdida de peso corporal clínicamente relevante debida al tratamiento (**Figura 2**).

Tabla 4: Inhibición del crecimiento tumoral de MOLT-4 tras el tratamiento con el Ejemplo 24 (2,5, 5 y 7,5 mg/kg, administrado IV, c/ 3 días x 6 veces).

Grupo	Dosis (mg/kg)	% de ICT (d31)	% de RC	% de RP
Ejemplo 24	2,5	77,1*	0	28,6
Ejemplo 24	5	78,7*	0	71,4
Ejemplo 24	7,5	94,7*	14,3	100

45 *Valor de $p < 0,05$ en comparación con el grupo de control.

En la Tabla 5 se ilustra el efecto del Ejemplo 24 sobre la inducción de la apoptosis en células tumorales MOLT-4 y el número de plaquetas circulantes. El tratamiento se inició 18 días después de la inoculación de las células tumorales (tamaño promedio: 461 mm³). El Ejemplo 24 (7,5 mg/kg) se dosificó una vez VO o IV y las muestras se recogieron 6 h después. El compuesto mostró una inducción de los marcadores de la apoptosis, en concreto, la escisión de PARP (24,1 - 38,6 veces con respecto al control sin tratar) y la escisión de la caspasa 3 (7,2 - 18,9 veces con respecto al control sin tratar), independientemente de la vía de administración. Además, dado el papel bien descrito de Bcl-xL en la regulación de la vida útil de las plaquetas, también provocó una reducción significativa del número de plaquetas (hasta el 1 % de los valores de control).

Tabla 5: Activación de PARP escindida y Caspasa 3 escindida en células tumorales y pérdida de plaquetas en ratones hembra NOD SCID injertados con MOLT-4 6 h después del tratamiento (VO o IV) con el Ejemplo 24 a 7,5 mg/kg.

Compuesto sometido a ensayo	Dosis (mg/kg) y vía	Punto temporal (h)	PARP escindida (factor de aumento con respecto al control)	Caspasa 3 escindida (factor de aumento con respecto al control)	Recuento de plaquetas (x10 ³ /μl)	% de plaquetas restantes (frente a controles)
Ejemplo 24	7,5, VO	6	24,1	7,2	7	1
Ejemplo 24	7,5, IV	6	38,6	18,9	8	1

En conclusión, los presentes inventores demostraron en la presente memoria que la molécula pequeña dirigida a Bcl-xL descrita en el Ejemplo 24 es activa *in vivo* después de su administración intravenosa u oral. Los presentes inventores observaron regresión tumoral, inducción de la apoptosis en las células tumorales y una fuerte reducción de las plaquetas circulantes, según la función de Bcl-xL descrita anteriormente en el control de la apoptosis y la regulación de la vida útil de las plaquetas (Youle y Strasser, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* Enero de 2008; 9(1): 47-59; Zhang *et al.*, *Cell Death Differ.* Mayo de 2007; 14(5): 943-51; Mason *et al.*, *Cell* 23 de marzo 2007; 128(6): 1173-86). Además, no se observó una pérdida de peso corporal clínicamente relevante tras el tratamiento con dosis eficaces y la pérdida de plaquetas se recuperó después de interrumpir el tratamiento (datos no mostrados). En conjunto, estos datos indican que existe un posible margen terapéutico para el uso de estas moléculas pequeñas dirigidas a Bcl-xL en el tratamiento del cáncer.

EJEMPLO E: 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 VO y/o la vía IV. La formulación se selecciona basándose en las propiedades fisicoquímicas del fármaco sometido a ensayo, así como en la vía de administración. Se administra una dosis única del fármaco (<5 mg/kg) preparado en la formulación adaptada por vía IV (bolo o infusión de 10min) o VO (sonda) a animales (3 animales/vía). Se recogen muestras de sangre de cada animal (hasta 6 muestras/animal) durante las 24 h siguientes a la dosificación y se determinan las concentraciones plasmáticas del compuesto sometido a ensayo tras la extracción seguida de una cromatografía de líquidos acoplada a detección por espectrometría de masas 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:

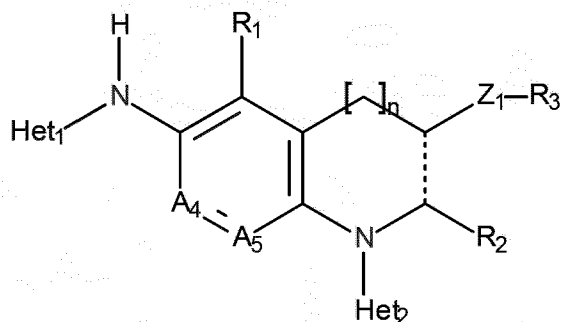
El fármaco se prepara en una formulación compuesta por una mezcla de polietilenglicol 300/etanol anhidro/NaCl 0,9 % (40/10/50 v/v/v). La formulación se administra por vía IV a ratas Wistar macho (3 animales) a una dosis de 0,75 mg/kg (inf de 10 min, 5 mL/kg). Se toman muestras de sangre de cada animal en los siguientes puntos temporales: fin de la infusión (10 min), 0,5 h, 1 h, 3 h, 6 h y 24 h después de la dosificación. Las concentraciones plasmáticas del compuesto sometido a ensayo se determinan después de la extracción seguida de una cromatografía de líquidos acoplada a detección por espectrometría de masas en tándem (LC/MS-MS).

El límite inferior de cuantificación es de 2,5 ng/mL.

Los resultados permiten clasificar los compuestos de la invención basándose en su exposición plasmática, la constante de la tasa de eliminación, el aclaramiento y el volumen de distribución con el fin evaluar el intervalo terapéutico de los compuestos en modelo en animal.

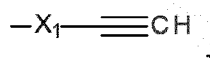
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (IA):

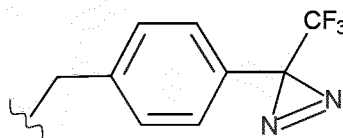


en donde:

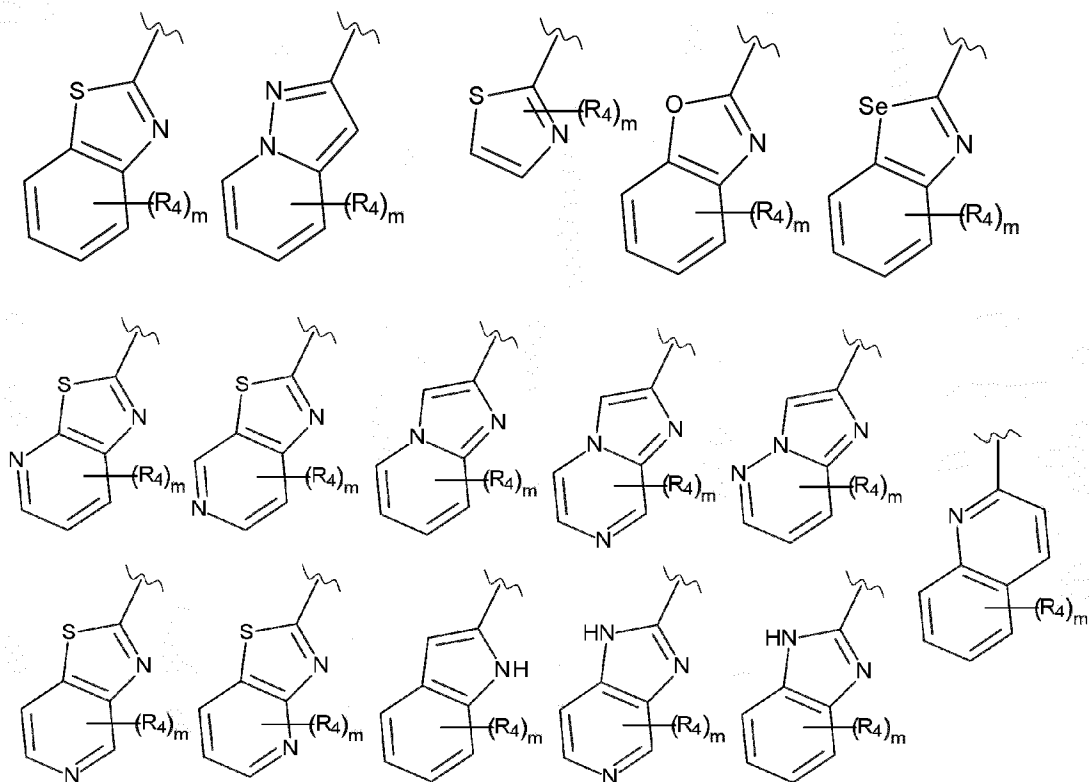
- 5
- ♦ $n = 0, 1$ o 2 ,
 - ♦ ----- representa un enlace simple o doble.
 - ♦ A_4 y A_5 independientemente entre sí representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,
 - ♦ Z_1 representa un enlace, $-N(R)-$ o $-O-$, en donde R representa un hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,
- 10
- ♦ R_1 representa un grupo seleccionado de: hidrógeno; alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C_1-C_6 ; cicloalquilo C_3-C_6 ; trifluorometilo; alquilen C_1-C_6 -heterocicloalquilo lineal o ramificado en donde el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado;
 - ♦ R_2 representa un hidrógeno o un metilo;
- 15
- ♦ R_3 representa un grupo seleccionado de: hidrógeno; alquilo C_1-C_4 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:



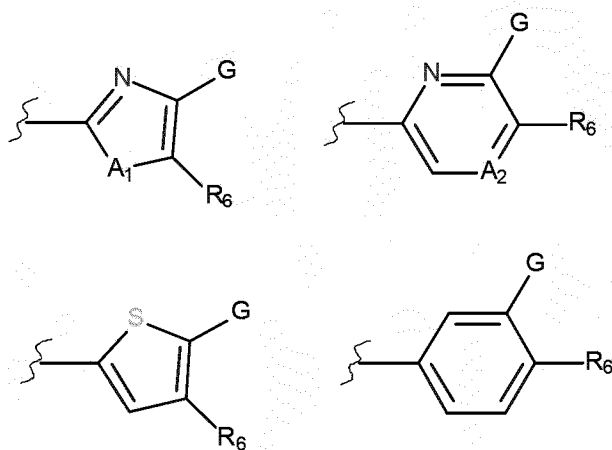
- 20
- ♦ R_a y R_b independientemente entre sí representan un grupo seleccionado de: hidrógeno; heterocicloalquilo; $-SO_2$ -fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado; alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo; alquilen $C_1-C_6-SO_2OH$; alquilen $C_1-C_6-SO_2O$; alquilen C_1-C_6-COOH ; alquilen $C_1-C_6-PO(OH)_2$; alquilen $C_1-C_6-NR_aR_e$; alquilen $C_1-C_6-N^+R_dR_eR_f$; alquilen C_1-C_6 -fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_6 ; el grupo:



- 25
- o R_a y R_b forman con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo B_1 ;
 - o R_a , R_b y R_c forman con el átomo de nitrógeno que los porta un heterocicloalquilo C_3-C_8 con puente,
 - ♦ R_c , R_d , R_e , R_f , independientemente entre sí, representan un hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,
 - o R_d y R_e forman con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo B_2 ,
 - o R_d , R_e y R_f forman con el átomo de nitrógeno que los porta un heterocicloalquilo C_3-C_8 con puente,
- 30
- ♦ Het_1 representa un grupo seleccionado de:



♦ Het₂ representa un grupo seleccionado de:



5

♦ A₁ es -NH-, -N(alquilo C₁-C₃), O, S o Se,

♦ A₂ es N, CH o C(R₅),

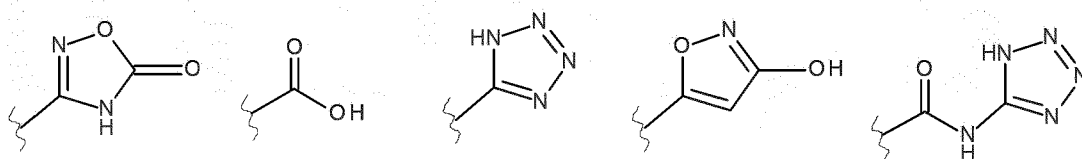
♦ G se selecciona del grupo que consiste en:

10 -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, -NO₂ y -CN, en los
que:

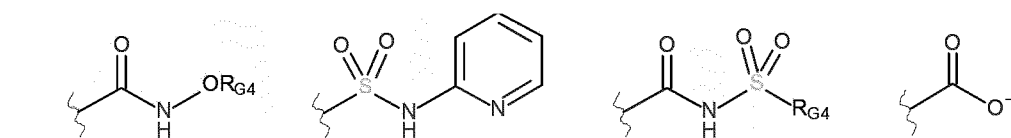
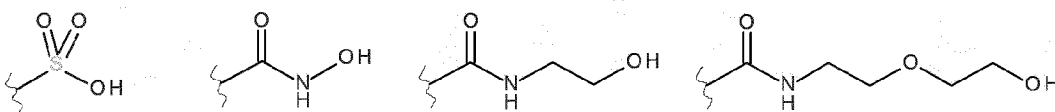
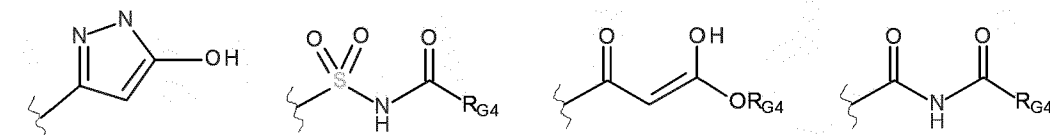
15 - R_{G1} y R_{G2}, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,
alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆,
cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo;

- R_{G3} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y -(CH₂)₁₋₄-fenilo; o

R_{G1} y R_{G2}, junto con el átomo al que está unido cada uno, se combinan para formar un heterocicloalquilo C₃-C₈; o, como alternativa, G se selecciona del grupo que consiste en:



5



en donde R_{G4} se selecciona de alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y cicloalquilo C₂-C₆,

10

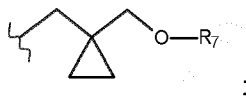
- ♦ R₄ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un metilo, un hidroxilo o un grupo metoxi,
- ♦ R₅ representa un grupo seleccionado de: alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; halógeno o -CN,
- ♦ R₆ representa un grupo seleccionado de:

15

hidrógeno;

-alquenilo C₂-C₆;

-X₂-O-R₇;



-X₂-NSO₂-R₇;

20

-C=C(R₉)-Y₁-O-R₇;

cicloalquilo C₃-C₆;

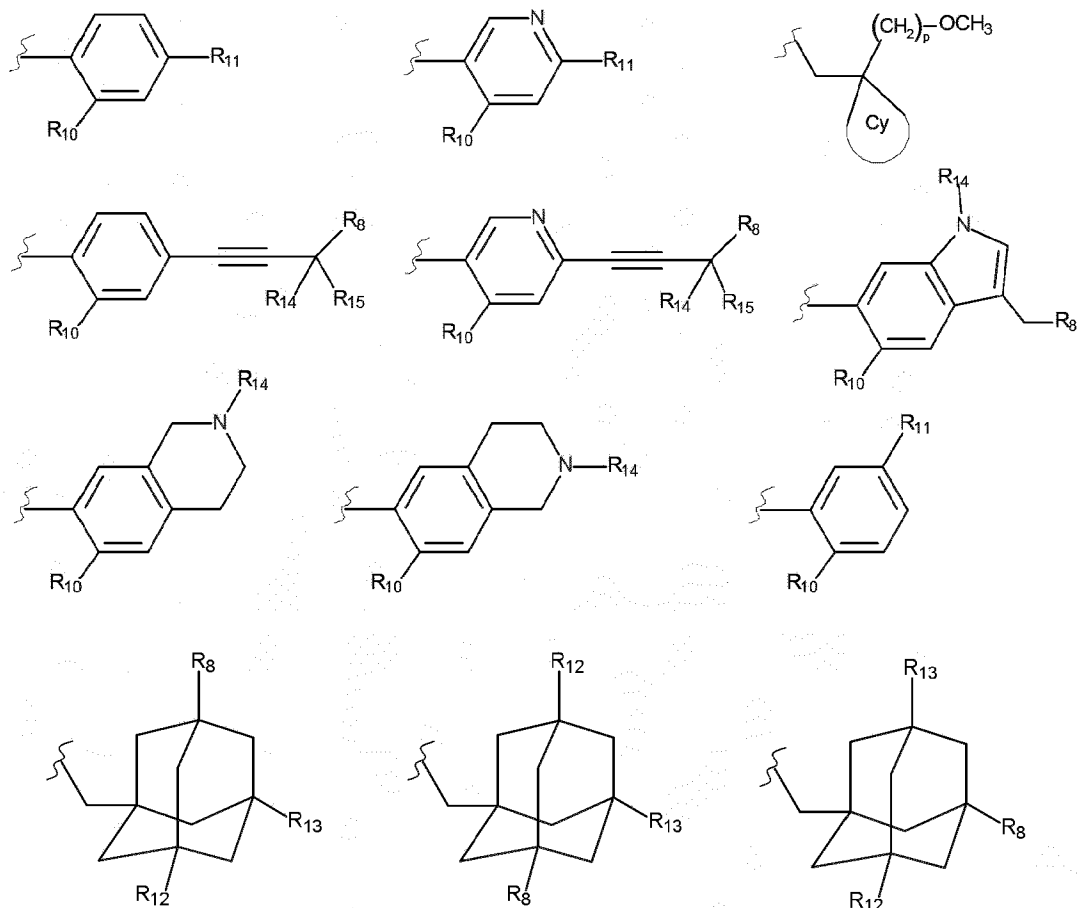
heterocicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; cicloalquilen C₃-C₆-Y₂-R₇;

grupo heterocicloalquilen C₃-C₆-Y₂-R₇,

un grupo heteroarileno-R₇ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

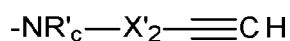
25

- ♦ R₇ representa un grupo seleccionado de: grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; cicloalquilen (C₃-C₆)-R₈; o:



en donde Cy representa un cicloalquilo C₃-C₈,

5 R_8 representa un grupo seleccionado de: hidrógeno; alquilo C₁-C₆ 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-N₃ y:



R_9 representa un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, trifluorometilo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₆,

R_{10} representa un grupo seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CF₃ y metilo,

10 R_{11} representa un grupo seleccionado de hidrógeno, halógeno, alquilen C₁-C₃-R₈, -O-alquilen C₁-C₃-R₈, -CO-NR_nR_i y -CH=CH-alquilen C₁-C₄-NR_nR_i, -CH=CH-CHO, cicloalquilen C₃-C₈-CH₂-R₈, heterocicloalquilen C₃-C₈-CH₂-R₈,

R_{12} y R_{13} , independientemente entre sí, representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

15 R_{14} y R_{15} , independientemente entre sí, representan un hidrógeno o un grupo metilo, o R_{14} y R_{15} forman con el átomo de carbono que los porta un ciclohexilo,

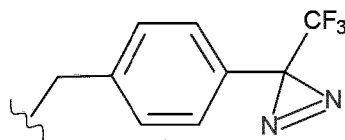
R_n y R_i , independientemente entre sí, representan un hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

X_1 representa un grupo alquilen C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de trifluorometilo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₆,

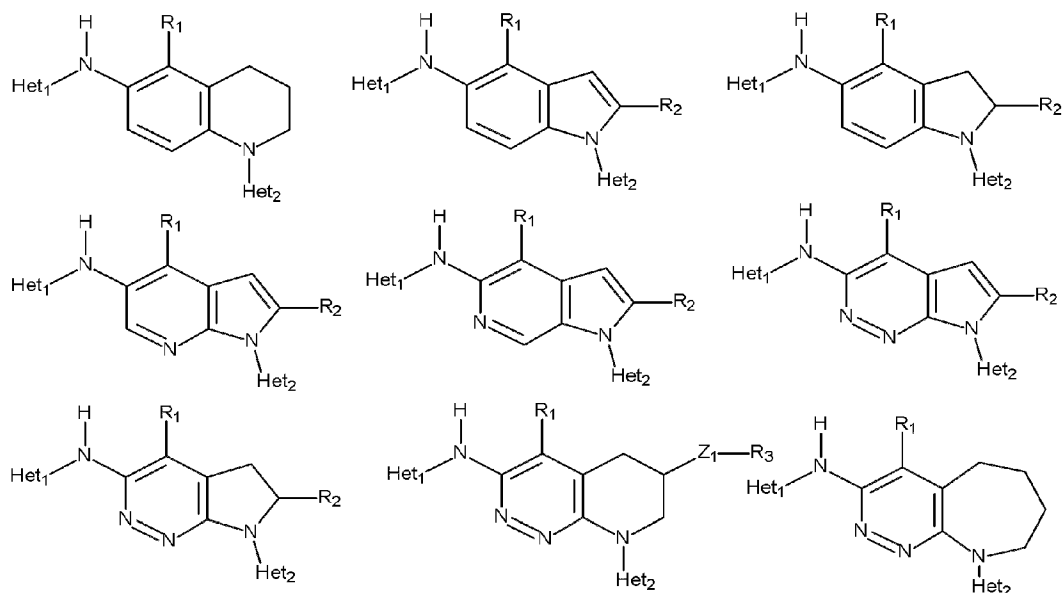
20 X_2 representa un grupo alquilen C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de trifluorometilo, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁-C₆,

X'_2 representa un alquilen C₁-C₆ lineal o ramificado,

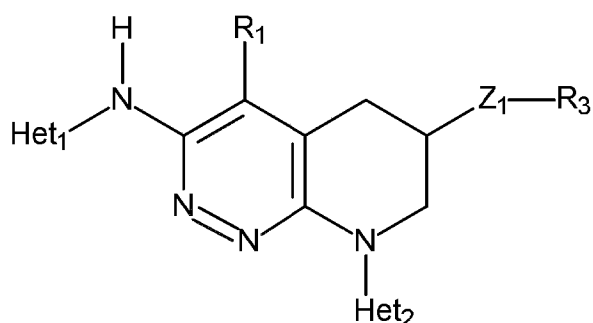
- 5 R'_a y R'_b independientemente entre sí, representan un grupo seleccionado de: hidrógeno; heterocicloalquilo; -SO₂-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o alcoxi C₁-C₆; alquilen C₁-C₆-SO₂OH; alquilen C₁-C₆-SO₂O⁻; alquilen C₁-C₆-COOH; alquilen C₁-C₆-PO(OH)₂; alquilen C₁-C₆-NR'_dR'_e; alquilen C₁-C₆-N⁺R'_dR'_eR'_f; alquilen C₁-C₆-O-alquilen C₁-C₆-OH; alquilen C₁-C₆-fenilo en donde el fenilo puede estar sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C₁-C₆; el grupo:



- o R'_a y R'_b forman con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo B₃,
 o R'_a , R'_b y R'_c forman con el átomo de nitrógeno que los porta un heterocicloalquilo C₃-C₈ con puente,
- 10 ♦ R'_c , R'_d , R'_e , R'_f , independientemente entre sí, representa un hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,
 o R'_d y R'_e forman con el átomo de nitrógeno que los porta un ciclo B₄,
 o R'_d , R'_e y R'_f forman con el átomo de nitrógeno que los porta un heterocicloalquilo C₃-C₈ con puente,
- 15 ♦ Y₁ representa un alquilen C₁-C₄ lineal o ramificado,
 ♦ Y₂ representa un enlace, -O-, -O-CH₂-, -O-CO-, -O-SO₂-, -CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-CO-, -CH₂-SO₂-, -C₂H₅-, -CO-, -CO-O-, -CO-CH₂-, -CO-NH-CH₂-, -SO₂-, -SO₂-CH₂-, -NH-CO-, -NH-SO₂-,
 ♦ m = 0, 1 o 2,
 ♦ p = 1, 2, 3 o 4,
- 20 ♦ B₁, B₂, B₃ y B₄, independientemente entre sí, representa un grupo heterocicloalquilo C₃-C₈, grupo que puede:
 (i) ser un grupo monocíclico o bicíclico, en donde el grupo bicíclico incluye un sistema de anillos condensado, 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, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, hidroxilo, -NH₂, oxo o piperidinilo,
- 25 sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.
2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde A₄ y A₅ representan cada uno un átomo de nitrógeno.
3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde Z₁ representa -NH- o -O-.
4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₃ representa -X₁-NR_aR_b, preferiblemente el grupo -C₂H₅-NH-CH₃.
- 30 5. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de:

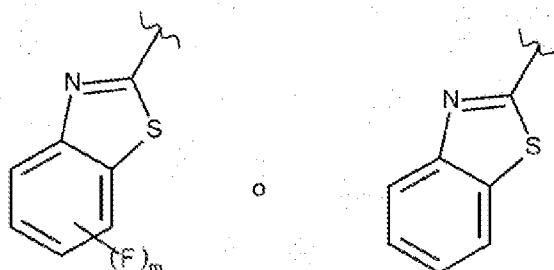


6. El compuesto según la reivindicación 5, que es un compuesto de fórmula (IB):

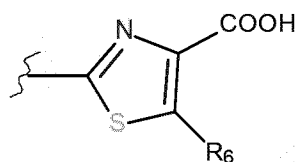


7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R₁ representa un átomo de hidrógeno, un metilo o un grupo ciclopropilo, preferiblemente un metilo.

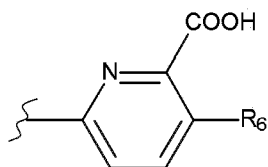
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Het₁ representa:



9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde Het₂ representa:

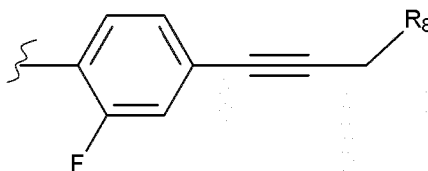


10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde Het₂ representa:

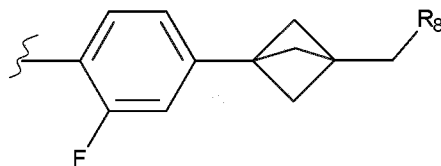


11. El compuesto según la reivindicación 9, en donde R₆ representa un grupo -X₂-O-R₇, en donde X₂ es un grupo propileno.

12. El compuesto según la reivindicación 11, en donde R₇ representa el siguiente grupo:

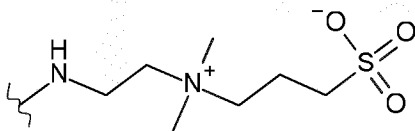


13. El compuesto según la reivindicación 11, en donde R₇ representa el siguiente grupo:



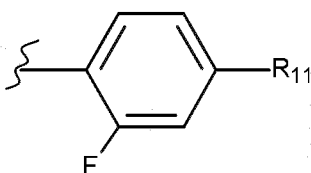
14. El compuesto según la reivindicación 12 o 13, en donde R₈ representa un grupo seleccionado de: dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino, diisobutilamino, metilamino, etilamino, etil(metil)amino, 4-metil-piperazin-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 1-piperidilo, 4-morfolinilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 3,3-difluoropiperidin-1-ilo, 3-hidroxi-1-piperidilo, (1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 4-(1-piperidil)-1-piperidilo, 3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-ilo, (1*S*,5*R*)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 2-(dimetilamino)etilamino, 3-piperazin-1-ilo, (3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, (but-3-in-1-il)amino, (but-3-in-1-il)(metil)amino, (3-azidopropil)amino, (3-azidopropil)(metil)amino, (3-aminopropil)amino, (pent-4-in-1-il)amino, metil(pent-4-in-1-il)amino, (prop-2-in-1-il)amino, (hex-5-in-1-il)amino, 3-[(hex-5-in-1-il)(metil)amino], (4-azidobutil)amino, (4-azidobutil)(metil)amino, [2-(2-hidroxietoxi)etil](metil)amino,

y:



15. El compuesto según la reivindicación 12 o 13, en donde R₈ representa un grupo seleccionado de: bis[(3*S*)-3,4-dihidroxi-butil]amino, amino, [(3*S*)-3,4-dihidroxi-butil]amino, [(3*R*)-3,4-dihidroxi-butil]amino, acetil(metil)amino, 3-hidroxipropilamino.

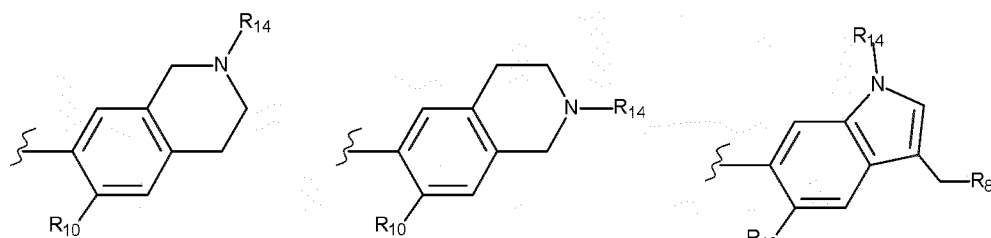
16. El compuesto según la reivindicación 11, en donde R₇ representa:



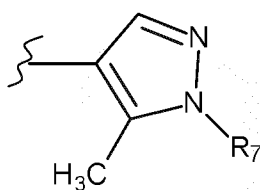
en donde R₁₁ se selecciona de 3-(dimetilamino)propilo, 3-(metilamino)propilo, aminometilo, 2-(dimetilamino)etilo, 4-(dimetilamino)butilo, 2-(metilamino)etilo, 4-(metilamino)butilo, 3-(azetidin-1-il)propilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 3-morfolinopropilo, 3-(1-piperidil)propilo, 3-[(1*R*,5*S*)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo y

3-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)propilo.

17. El compuesto según la reivindicación 11, en donde R_7 representa un grupo seleccionado de:

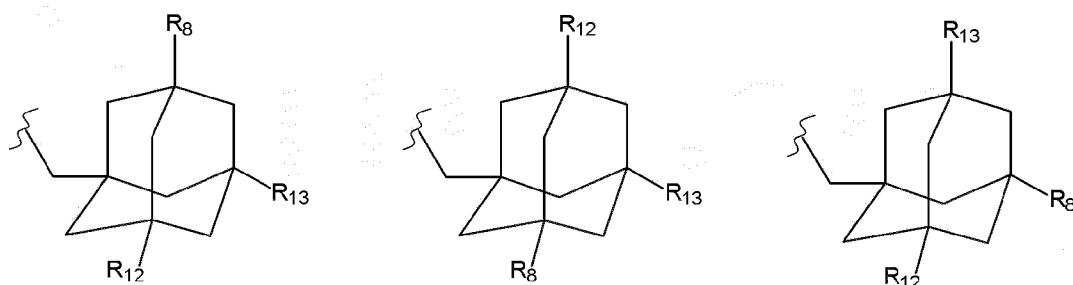


18. El compuesto según la reivindicación 10, en donde R_6 representa:

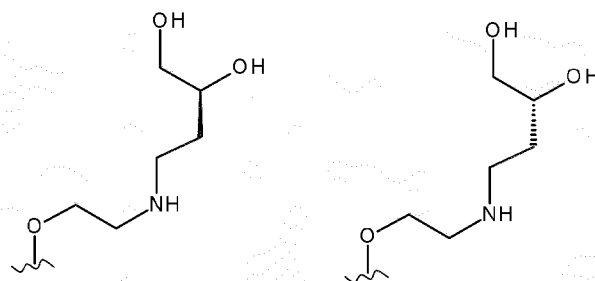


5

19. El compuesto según la reivindicación 18, en donde R_7 representa un grupo seleccionado de:

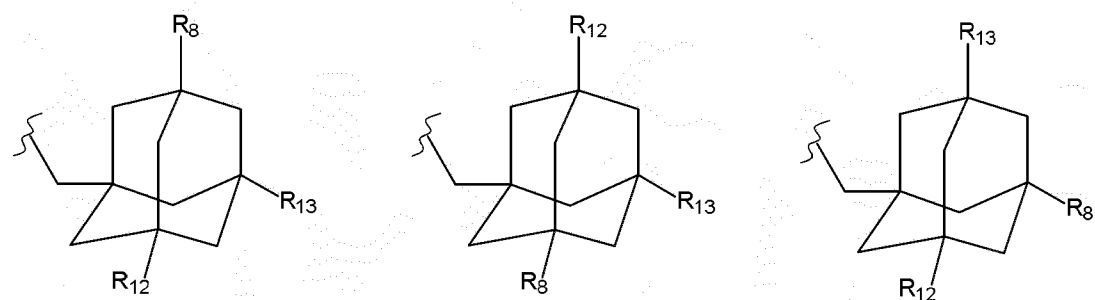


en donde R_8 representa un grupo seleccionado de: hidrógeno, 2-(metilamino)etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-[(2-sulfoetil)amino]etoxi, 2-[metil(2-sulfoetil)amino]etoxi, 4-metilpiperazin-1-ilo y:



10

20. El compuesto según la reivindicación 18, en donde R_7 representa un grupo seleccionado de:



en donde R₈ representa un grupo seleccionado de: 2-pirrolidin-1-iletoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 2-[(3*R*)-3,4-dihidroxitil]-metil-amino]etoxi, 2-(4-hidroxitilamino)etoxi, 2-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]etoxi, 2-[bis(2-hidroxitil)amino]etoxi, 2-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]etoxi, 2-[2-(2-hidroxi)etilamino]etoxi, 2-[bis(3-hidroxi)propil]amino]etoxi, 2-(3-hidroxi)propilamino]etoxi, 2-[bis(4-hidroxi)butil]amino]etoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(1-piperidil)etoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 2-(azepan-1-il)etoxi, 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi, 2-[(4-hidroxi)fenil]metilamino]etoxi, 2-[2-hidroxi)etil(metil)amino]etoxi, 2-[3-metoxipropil(metil)amino]etoxi, 2-[4-hidroxi)butil(metil)amino]etoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 3-(dimetilamino)propilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-morfolinopropilo, 3-(3-hidroxi)propilamino]propilo, 3-(4-hidroxi)butilamino]propilo, 3-[(3*S*)-3,4-dihidroxi)butil]amino]propilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]propilo, 3-[4-hidroxi)butil(metil)amino]propilo, 3-[3-hidroxi)propil(metil)amino]propilo, 3-[3-bis(3-hidroxi)propil]amino]propilo, 3-piperazin-1-ilpropilo.

21. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 6, en donde R₃ representa -X₁- PO(OH)₂, -X₁-SO₂(OH), -X₁-NR_aR_b; -X₁-N⁺R_aR_bR_c, en donde R_a o R_b, o ambos, representan un grupo seleccionado de alquilen C₁-C₆-SO₂OH, alquilen C₁-C₆-SO₂O- y alquilen C₁-C₆-PO(OH)₂.

22. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 6, en donde R₈ representa -NR_aR_b; -N⁺R_aR_bR_c; -NH-X₂-N⁺R_aR_bR_c, en donde R_a y R_b, o ambos, representan un grupo seleccionado de alquilen C₁-C₆-SO₂OH y alquilen C₁-C₆-PO(OH)₂.

23. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del siguiente grupo: Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-(3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-in-1-il]fenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-(3-[4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 5-(3-[4-[3-(azetidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi]propil)-2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-(3-[4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-(3-[4-[3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)prop-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi]propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(1*S*,5*R*)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-piperazin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dietilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(diisopropilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[2-(dimetilamino)etilamino]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6-[2-(metilamino)etoxi]-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-

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

- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-{4-[1-[(dimetilamino)metil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-fluorofenoxi}propil]tiazol-4-carboxílico,
- 5 - Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-{2-fluoro-4-[3-metil-3-(metilamino)but-1-inil]fenoxi}propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-{2-fluoro-4-[3-(prop-2-inilamino)prop-1-inil]fenoxi}propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-3-[1-({3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetiladamantan-1-il}metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 10 - Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-3-[1-({3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]adamantan-1-il}metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-5-(3-{4-[3-(etilamino)-3-metilbut-1-in-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- 15 - Ácido 3-{1-[(adamantan-1-il)metil]-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]-6-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5*H*, 6*H*,7*H*, 8*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico,

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

24. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del siguiente grupo:

- 20 - Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-3-[1-({3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetiladamantan-1-il}metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletexi)-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 25 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(3-hidroxipropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-hidroxibutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 30 - Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-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-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-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,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[2-hidroxietil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 35 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[4-hidroxibutil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[(3*R*)-3,4-dihidroxibutil]-metil-amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 40 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-piperazin-1-iletexi)-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-3-[1-({3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]adamantan-1-il}metil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(1-piperidil)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 45 - Ácido 3-[1-[[3-[2-(azepan-1-il)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]-6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico,

- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil]-5-metilpirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 5 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[3-metoxipropil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(2-hidroxietoxi)etilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 10 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]piridazin-8-il]-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,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[bis(2-hidroxietil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 15 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[bis(3-hidroxipropil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[bis(4-hidroxibutil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 20 - Ácido 6-[3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-*c*]piridazin-8(5*H*)-il]-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,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[(4-hidroxifenil)metilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- 25 - Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*c*]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(3*S*)-3,4-dihidroxibutil]amino]prop-1-inil]-2-fluorofenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirido[2,3-*e*]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-hidroxipropilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

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

25. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal de adición del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

26. Composición farmacéutica según la reivindicación 25 para su uso como agentes proapoptóticos.

35 27. Composición farmacéutica según la reivindicación 25 para su uso en el tratamiento de cánceres, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades del sistema inmunitario.

28. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 27, en donde el cáncer es una neoplasia maligna hemática o un tumor sólido.

40 29. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 28, en donde la neoplasia maligna hemática es el mieloma, especialmente el mieloma múltiple, el linfoma, especialmente el linfoma no Hodgkin (LNH), o la leucemia, especialmente la leucemia linfocítica crónica (LLC), la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (LLA-T), la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B (LLA-B) y la leucemia mielógena aguda (LMA).

45 30. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 28, en donde el tumor sólido se selecciona de cánceres de vejiga, cerebro, mama, útero, esófago e hígado, cáncer colorrectal, cáncer renal, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón.

31. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal de adición del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado de: mieloma, especialmente el mieloma múltiple, linfoma, especialmente el linfoma no Hodgkin (LNH), o leucemia, especialmente la leucemia linfocítica crónica (LLC), la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T (LLA-T), la leucemia linfoblástica

aguda de células B (LLA-B) y la leucemia mielógena aguda (LMA), cánceres de vejiga, cerebro, mama, útero, esófago e hígado, cáncer colorrectal, cáncer renal, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón, especialmente el cáncer de pulmón no microcítico y el cáncer de pulmón microcítico.

32. Combinación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, con un agente antineoplásico seleccionado de agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteasoma, inhibidores de cinasas y anticuerpos.

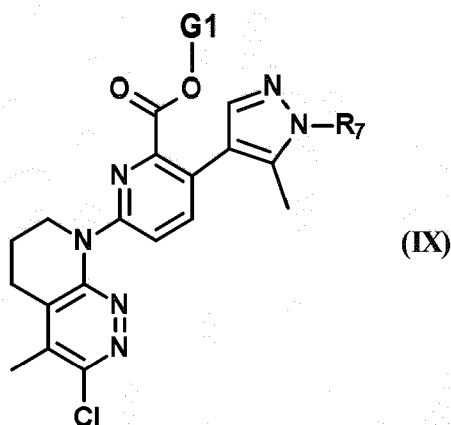
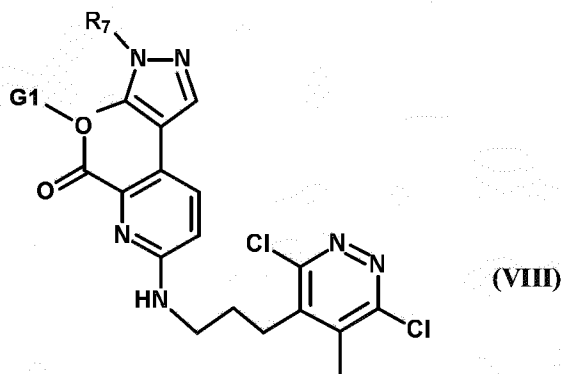
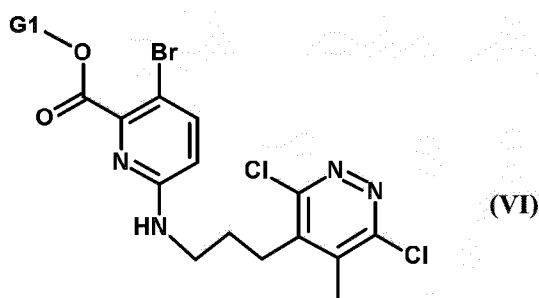
33. Composición farmacéutica que comprende una combinación según la reivindicación 32 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

34. Combinación según la reivindicación 32 para su uso en el tratamiento de cánceres.

35. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, para su uso en el tratamiento de cánceres que requieren radioterapia.

36. Composición farmacéutica según la reivindicación 25 para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones caracterizadas por un exceso o una actividad desregulada de las plaquetas, especialmente afecciones protrombóticas.

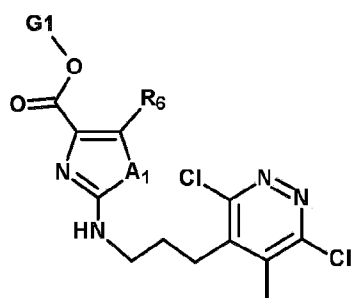
37. Intermedio de síntesis seleccionado del siguiente grupo:



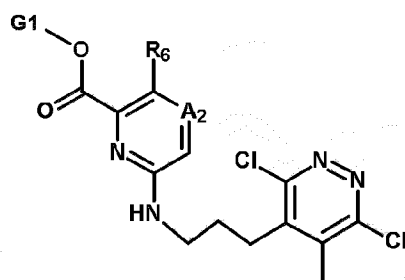
en donde R₇ es como se define en la reivindicación 1 y G1 representa un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente un grupo

metilo, o un grupo (4-metoxifenil)metilo.

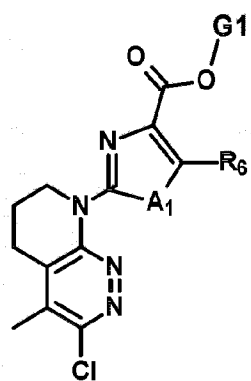
38. Intermedio de síntesis seleccionado del siguiente grupo:



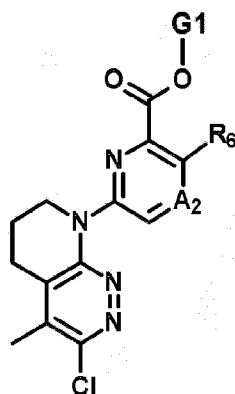
(XIV-a) ;



(XIV-b) ;



(XV-a) ;



(XV-b)

en donde A₁, A₂ y R₆ son como se definen en la reivindicación 1 y G₁ representa un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente un grupo metilo, o un grupo (4-metoxifenil)metilo.

Figura 1: Volumen tumoral (mm^3) de ratones NOD SCID hembra con injerto de MOLT-4 tras tratamiento con vehículo (HPBCD/HCl) o Ejemplo 24 (2,5, 5 y 7,5 mg/kg, administrado IV, c/ 3 días x 6 veces, $n = 7$)

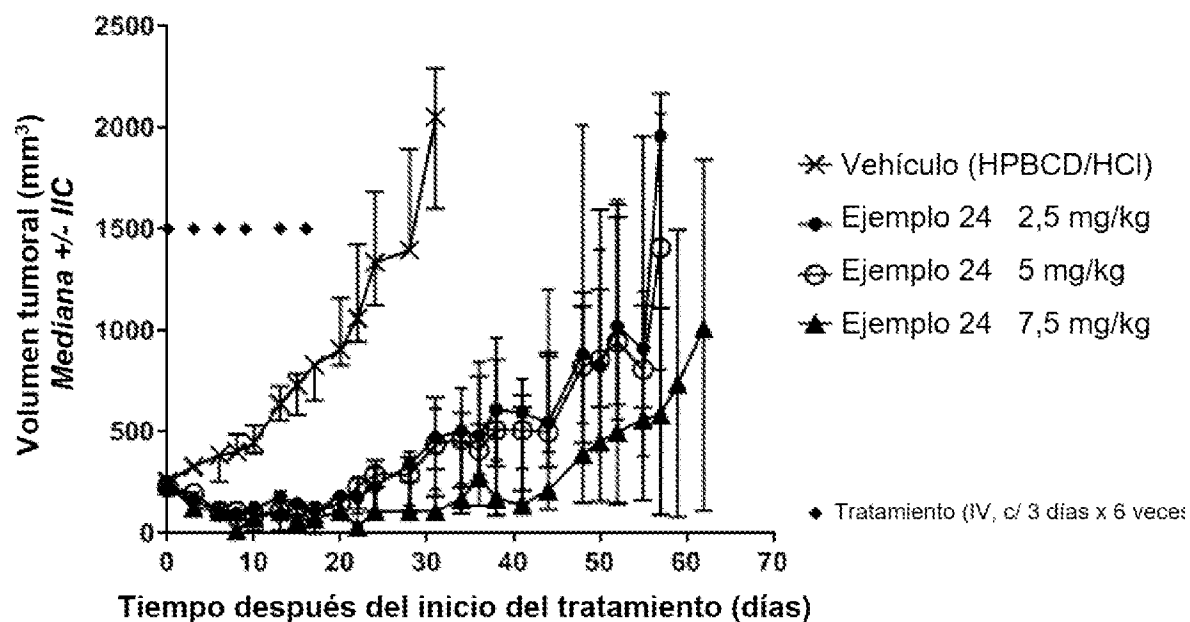


Figura 2: % de pérdida de peso corporal de ratones NOD SCID hembra con injerto de MOLT-4 tras tratamiento con vehículo (HPBCD/HCl) o Ejemplo 24 (2,5, 5 y 7,5 mg/kg, administrado IV, c/ 3 días x 6 veces, n = 7)

